

CH = CHF 26,50
A = € 16,50
D = € 16,55

Sonderdruck
2010 | Nr. 130 und 131

OM&Ernährung

Gesundheitsforum für Orthomolekulare Medizin

Fachorgan für den Arzt, Therapeuten, Apotheker und Patienten

**Glycin – ein Bioregulid in neuropsychophysiologischen
Prozessen des Menschen – Teil 1 und 2**

Prof. em. Prof. Dr. med. habil. Karl Hecht, Dr. sc. med. Hans-Peter Scherf

**Kasuistik – Glycinwirkung bei einem Patienten
mit coma vigil (Wachkoma)**

Prof. em. Prof. Dr. med. habil. Karl Hecht, Maximilian Christl

Internationales Journal für orthomolekulare und verwandte Medizin
International Journal of orthomolecular and related medicine
Journal International de la médecine orthomoléculaire et analogue

Unabhängig • Independent • Indépendant

Teil 1 Glycin – ein Bioregulid in neuropsychophysiologischen Prozessen des Menschen

Erkenntnisstand zur Glycinfunktion in Lebensprozessen und Beispiele der Anwendung in der Therapie



Prof. em. Prof. Dr. med. habil. Karl Hecht

Problemlage

Die Verordnung von psychotropen Pharmaka steht heute unter Kritik, weil häufig der Schaden grösser ist als der Nutzen. Das veranlasste 2006 die Bundesärztekammer, in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, einen Leitfaden für die ärztliche Praxis mit dem Titel: „Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit“ herauszugeben. In dieser Schrift wird eingeschätzt:

„Das dem praktischen Arzt zur Verfügung stehende geringe Zeitbudget für jeden Patienten und ca. 10.000 verschreibungspflichtige Arzneimittel sowie ein unübersichtlicher Medikamentenmarkt erschweren das ärztliche Handeln erheblich.“

In diesem Leitfaden der Bundesärztekammer [2006] wird festgestellt, dass folgende Patientenbeschwerden zu Verordnungen von „psychotropen Medikamenten“ verleiten, „ohne dass eine Indikation vorliegt“:

Psychische Symptome	Körperliche Symptome
Überforderungs- und Überlastungsgefühle	Schwindel
Schlafstörungen	Herzrasen
ständige Müdigkeit und Erschöpfung	unspezifische Magen-Darmprobleme
Unruhe und Nervosität	diffuse Schmerzsymptome ohne organische Ursache
Ängste	„vegetative Beschwerden“
Niedergeschlagenheit	
sorgenvolles Grübeln	

Tab. 1 [Bundesärztekammer 2006]

Aus meiner Sicht sollte hierzu auch die depressive Symptomatik hinzugefügt werden. Die Verordnungen von Antidepressiva stehen in der letzten Zeit unter starkem Kritikdruck, weil die Wirkstoffe bei leichten Depressionen mehr schaden als nutzen [Lohse und Müller-Oerlinghaus 2009]. Lohse und Müller-Oerlinghaus [2009] unterziehen auch in der von Schwabe und Pfaffenrath [2009] herausgegebenen „Arzneimittelreport 2009, die Psychopharmaka sowie Sedativa und Hypnotika einer sachlichen Kritik mit Handlungsempfehlungen an die Ärzte.

Dem Leitfaden der Bundesärztekammer [2006] ist des weiteren zu entnehmen, „dass etwa jeder zwanzigste Bundesbürger akut von einer Medikamentenabhän-

gigkeit oder vom Missbrauch von Medikamenten mit Suchtpotential betroffen ist. Hinzu kommen Personen, die rezeptfreie Arzneimittel missbrauchen und somit schwer zu erfassen sind“.

Diese ernste Situation gibt Anlass zur Suche nach natürlichen Wirkstoffen, die sich in den physiologischen Stoffwechsel adäquat einschalten können und somit nebenwirkungsfrei sein müssen.

Eine derartige Klasse von Wirkstoffen muss aus meiner Sicht mindestens folgende Bedingungen erfüllen:

Ein zugeführter Wirkstoff

- soll die Regulationsstabilität der neuropsychophysiologischen Funktionen uneingeschränkt gewährleisten.
- soll die rhythmischen Prozesse der verschiedensten Körperfunktionen aufrechterhalten oder im pathologischen Fall wiederherstellen.
- soll die Lebensqualität dauerhaft steigern und die volle Arbeitsfähigkeit ohne jegliche Einschränkung sichern.
- soll in die molekulare metabolische Regulation integriert werden und auch Triggereigenschaften (Stimulierung von physiologischen Prozessen) besitzen.
- darf keine toxische Wirkung entwickeln und keine Arzneimittelsuchtwirkungen verursachen.
- darf keine Störungen während der Embryonalentwicklung zur Folge haben.
- darf keine negativen nutropharmakologischen Eigenschaften ausweisen (d. h. keine negativen Interaktionen mit Nahrungsmitteln eingehen).
- darf keine negativen Interaktionen mit anderen Wirkstoffen entwickeln.
- darf keine unerwünschten Nebenwirkungen haben (keine UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen).
- soll die Fähigkeit besitzen, toxische Stoffe und deren Wirkungen im Organismus zu neutralisieren.
- darf die Fähigkeit von Fahrzeuglenkern in keiner Weise einschränken.
- darf nach abruptem Absetzen nach längerer Applikation keine Entzugserscheinungen nach sich ziehen.

Eine Überprüfung der klassischen psychotropen Pharmaka anhand derer „Beizettel“ ergibt, dass keiner von diesen Wirkstoffen, die angeführten Anforderungen erfüllt.

Erkenntnisstand der Glycinfunktion in Lebensprozessen

Glycin – ein Bioregulid in neuropsychophysiologischen Prozessen

Das auch als Uraminosäure bezeichnete Glycin kann diesen Anforderungen gerecht werden. In Tab. 2 soll ein Vergleich das belegen.

Glycin hat keine Nebenwirkungen und kann nicht überdosiert werden.

Glycin sowie sein Natriumsalz sind in der EU als Lebensmittelzusatzstoff unter der Nummer E 640 ohne Höchstmengenbeschränkung für Lebensmittel allgemein zugelassen. Gesundheitliche Auswirkungen sind nicht bekannt.

Funktion des Glycins im menschlichen Körper

Glycin ist eine nicht essentielle Aminosäure, deren umfassende Funktionen im Stoffwechsel in den letzten Jahrzehnten erforscht worden sind: Glycin ist der wichtigste Baustein von Proteinen und ist an der Synthese zahlreicher wichtiger Stoffwechsellmoleküle beteiligt. Dazu gehören u. a.: Glutathion, Creatin, Porphyrine, Purine. Glycin ist auch für den Stoffwechsel der Folsäure sowie für die Bildung der Gallensäuren erforderlich. Das therapeutische Potential für das Immunsystem, für entzündliche Prozesse, für die Entgiftung und für den Stoffwechsel des Nervensystems wurde bisher leider nur in Russland beachtet.

Die Aminosäure Glycin kann mit der Nahrung zugeführt oder im Stoffwechsel selbst aus den Aminosäuren Serin und Threonin hergestellt werden. Wichtige pflanzliche Nahrungsquellen für Glycin sind unter anderem Sojabohnen, Linsen, Getreide.

Glycin (chemisch als Alpha-Aminoessigsäure bezeichnet) ist die einfachste proteinogene Aminosäure. Es gehört zur Gruppe der hydrophilen Aminosäuren und ist als einzige proteinogene Aminosäure nicht chiral und somit nicht optisch aktiv.

Das betone ich deshalb, weil in Angeboten von Präparaten, in denen sich Glycin befinden soll, L-Glycin in der Beschreibung steht. Das gibt es nicht, und wer den Begriff so verwendet, bezeugt seine fachliche Inkompetenz.

Als Alpha-Aminoessigsäure hat Glycin die Formeln (Abb. 1).

Glycin ist

- in allen Zellen und Geweben des menschlichen Körpers zu finden. Besonders hoch ist die Konzentration von Glycin in den Nervenzellen

Wirkungen, Indikationen	Neuropsychopharmaka	Glycin
Sedierung	stark	sanft, unauffällig
Interaktion mit Alkohol	Verstärkung	Abschwächung
Abhängigkeitspotential	vorhanden → stark vorhanden	keines
psychophysiologische Reaktionsgeschwindigkeit	vermindert	gesteigert
intellektuelle Arbeitsfähigkeit	Abschwächung	Steigerung
Applikation an Fahrzeugführer und Dispatcher	nicht empfohlen	unbedingt indiziert
Veränderung des sedativen Effekts durch Dosiserhöhung	Zunahme	keine Veränderung
Integration in den Hirnmetabolismus	keine	vollständig
unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	vielfältige	keine
Schwangerschaft	keine Indikation, verboten	unbedingt indiziert
Neugeborenen	keine Indikation, verboten	unbedingt indiziert
Frühgeburten	keine Indikation, verboten	unbedingt indiziert
Einnahmedauer	stark eingeschränkt	uneingeschränkt

Tab. 2 Vergleich der Wirkung von Glycin und neuropsychotropen Pharmaka (modifiziert nach Dyachkova und Savina [2006])

und im Nervengewebe des ZNS (Zentralnervensystem: Gehirn und Rückenmark).

- gemeinsam mit der Gammaaminobuttersäure (GABA) der wichtigste hemmend wirkende Neurotransmitter aller Säuger, einschliesslich des Menschen. Das menschliche Gehirn ist ohne Glycin und GABA nicht funktionsfähig.
- ein Metabolit mit breitem Wirkungsspektrum.
- wie andere Aminosäuren eine Komponente der vielfältigen Polypeptidketten, welche als endogene Neurotransmitter und Neurohormone im Organismus regulierend wirken oder an dem Eiweissaufbau (Proteinbildung) beteiligt sind. Das soll an folgenden Beispielen demonstriert werden.

1. Leucin-Endorphin (Neurotransmitter)

Tyrosin-Glycin-Glycin-Phenylalanin-Leucin-OH
 Übliche Schreibweise: Tyr-Gly-Gly-Phen-Leu-OH

2. Substanz P

Arg-Pro-Lys-Pro-Glu-Glu-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂

Deltaschlafinduzierendes Peptid (DSIP)

Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu-NH₃

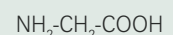
Gluthathion (Tripeptid)

Gamma-L-Glutamyl-L-Cystinyl-Glycin
 (Glu-Cyst-Gly-ROOH)

Glycin ist massgeblich an der Synthese des Tripeptids Glutathion beteiligt.

Die Aktivierung der Glutathionsynthese führt zur Hemmung des oxidativen Stresses.

Summenformel:



Strukturformel:

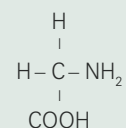


Abb. 1

Glycin ist

- fähig zur Rezeptorbindung und zwar an Glycinerge und GABA-Rezeptoren.
- ein natürliches Adrenolytikum (Antistresswirkung).
- ein spezifischer Regulator der Nervenzellen.
- neben Prolin an der Bildung von Kollagen im Bindegewebe (z. B. Gelenknorpel) beteiligt.
- der unspezifischen Konjugation von Xenobiotika fähig, wenn Wirkstoffe mit toxischen Nebenwirkungen die Zelle erreichen. Dabei gehen die körpereigenen Xenobiotika eine Symbiose ein und schwächen die toxischen Wirkungen von Arzneimitteln, Alkohol, Toxinen, Narkotika u. a. ab oder beseitigen diese.
- gemeinsam mit GABA fähig, die Bildung des Schmerzgedächtnisses zu hemmen, in dem körpereigenen Schmerztransmitter neutralisiert werden.

Glycin ist der Grundbaustein fast aller Proteine des Säugerorganismus. Besonders ist Glycin am Aufbau des Kollagens beteiligt.

Mit der sublingualen Applikation von Glycin wird die endogene Synthese dieser Aminosäure stimuliert (getriggert), durch Rezeptorbindung die Transmitterfunktion ausgeübt und der Metabolismus der Hirnfunktion reguliert [Dyachkova und Savina 2006; Komissarova und Narzissov 1997; Löffler und Petrides 2003; Hardy 1985; Hecht et al. 1990; Komissarova et. al. 1997].

Synthese

Glycin entsteht unter anderem bei der Reaktion von Formaldehyd, Cyanwasserstoff und Wasser.

Diese Reaktion erlangt besondere Bedeutung durch die Hypothese, dass sich Glycin aus den Ausgangsstoffen der so genannten Uratmosphäre gebildet haben könnte, die die Erde vor ca. 4 Mrd. Jahren umgeben haben und sich vermutlich hauptsächlich aus Methan (CH₄), Wasserstoff (H₂) und Ammoniak (NH₃) zusammensetzte.

Weitere Hypothesen gehen davon aus, dass aus Glycin und SiO₂ (Tonmaterialien) die Protoorganismen des Lebens auf unserer Erde entstanden sind [Shaparina 1999].

Dieser Prozess soll sich nach Shaparina [1999] in einem hydrothermalen System, einer seichten „Ursuppe“ am Übergang von Ozean und Festland, abgespielt haben. In dieser Ursuppe haben sich CH₄, NH₃ und Phosphate befunden, die mit Hilfe der Zeolith-Kationen und des SiO₂ sowie der katalytischen Funktion zu RNS-Molekül-Konstrukten zusammengefügt worden sind.

Russische Wissenschaftler haben die hydrothermale präbiotische Synthese von Oligopeptiden unter Einbeziehung von Zeolith und Kaolin (Ton) modelliert. Dabei

verwandelten sie Glycin in Glyzil-Glycin und in noch längeren Oligomeren in Wasserlösung mit Zeolith und Naturton [Shaparina 1999].

Stoffwechsel des Glycins

Die Umsetzung von Serin zu Glycin dient neben der Erzeugung von Glycin auch der Umsetzung von Tetrahydrofolsäure zu N⁵-N¹⁰-Methylen-Tetrahydrofolsäure, die unter anderem für die Synthese von Thymin-Nucleotiden (DNA-Bestandteil) benötigt wird.

Auch für die Synthese von anderen Bestandteilen der Erbsubstanz (Purine) wird Glycin direkt benötigt. Es dient ebenfalls der Biosynthese von Haem (Sauerstoffbindung im Blut), Kreatin (Energiespeicher im Muskel) und Glutathion.

Als so genannte glucogene Aminosäure kann Glycin im Rahmen des Stoffwechsels über Pyruvat zu Glucose umgesetzt werden.

Besonders häufig kommt Glycin im Kollagen, dem häufigsten Protein in tierischen Organismen vor. Hier macht es gut ein Drittel aller Aminosäuren aus, da es aufgrund seiner geringen Grösse das Aufwickeln des Kollagens zu dessen Tripelhelix-Struktur erlaubt. Glycin ist folgerichtig ein wichtiger Bestandteil der extrazellulären Matrix, speziell deren Grundsubstanz, d. h. des flüssigen Bindegewebes.

Glycin ist Baustein für die Bildung des roten Blutfarbstoffes, ist erforderlich für die DNA-Synthese und für die Bildung von Creatin. Creatin befindet sich vorwiegend im Muskelgewebe und dient dort als Energiereserve. Glycin ist an der Produktion von Gallensäuren und damit am Fettstoffwechsel beteiligt [Dyachkova und Savina 2006; Komissarova und Narzissov 1997; Hardy 1985; Löffler und Petrides 2003].

Rezeptorenfunktion des Glycins

Glycin und GABA (Gammaaminobuttersäure) sind die wichtigsten inhibitorischen (hemmenden) Transmitter im Zentralnervensystem (ZNS). Sie verhindern eine Übererregung und bieten dem ZNS einen wichtigen Schutz. Glycin hat ausserdem eine adrenolytische und somit sympathikolytische Wirkung.

Der Effekt von Glycin als Neurotransmitter soll besonders im Rückenmark ausgeprägt sein, wo eine postsynaptische Hemmung der Aktivität der Motoneurone erfolgt.

Glycin übt auch im Zwischenhirn und in der retikulären Formation eine regulative Funktion bei den Hemmungsneuronen aus.

Im Gehirn ist eine besondere Dichte an Glycinrezeptoren zu verzeichnen. Das betrifft die Grosshirnrinde (Neokortex), das Striatum, die Hypothalamuskern und das Stammhirn sowie die Bahnen von der Stirnhirnrinde zum Hypothalamus und zum Kleinhirn (Cerebellum).

Die Bindung von Glycin an die Glycinrezeptoren führt zur Eröffnung der Chloridkanäle und zur Hyperpolarisation der Membranen, wodurch die Irritation (Ausbreitung) der Hemmung vollzogen wird. Das Glycin aktiviert also den Glycinrezeptor, der einen Liganden gesteuerten Chlorid(Cl)-Kanal darstellt und der eine Hyperpolarisation der postsynaptischen Nervenzelle bewirkt. Die Glycinrezeptoren sind Glykoproteine, deren wässrige Poren sich nach Binden des Aminosäuretransmitters Glycin öffnen. Bindungsstellen für Transmitter und Agonisten sowie des Ionenkanals sind in einem Makromolekül zusammengefasst. Der Glycinrezeptor besteht aus drei verschiedenen Polypeptiduntereinheiten mit relativen Molekülmassen von 48.000, 58.000 und 93.000. Die Bindung des Glycins an der Bindungsstelle dieses Komplexes führt nach kurzer Latenz (< 5 ms) zum Öffnen der Poren. Diese Poren sind für Anionen ($\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^- > \text{F}^-$), aber nicht für Kationen permeabel. Glycinrezeptoren stellen somit nichtselektive Anionenkanäle dar. Von den physiologisch relevanten Ionen strömt Cl^- entlang eines osmotischen Gradienten in das Zellinnere ein, wodurch eine Hyperpolarisation der Zelle und somit eine Hemmung der neuronalen Funktion erfolgt (Abb. 2).

Glycin ist ausserdem ein allosterischer Agonist der Glutaminsäure an den Glutamatrezeptoren (NMDA-Rezeptoren) (Abb. 2). Durch die spezifische Verbindungsmöglichkeit vermag Glycin die Fähigkeit von Glutamat und Glutamatrezeptoren zu beeinflussen. Auf diese Weise kann Glycin das Schmerzgedächtnis verhindern. Es ist bekannt, dass nach schmerzhafter Reizung der Nozizeptoren die schmerzleitenden C-Fasern in den synaptischen Spalten der Neurotransmitter Glutamat freisetzen, welche an den NMDA- und AMPA-Rezeptoren auf der postsynaptischen Membran der nozizeptiven Rückenmarkneuronen andocken und eine Membrandepolarisation auslösen [Dyachkova und Savina 2006; Komissarova und Narzissov 1997].

Glycin kann Schmerzgedächtnis verhindern

Bei Dauerschmerz kommt es zu einer Aktivierung der NMDA-Rezeptoren. Dieser löst einen Einstrom von Calcium ins Zellinnere des Hinterhornneurons aus und führt infolge dessen zur Aktivierung von Proteinkinasen. Diese phosphorylieren die AMPA-Rezeptoren mit dem Effekt, dass sie besser auf den Transmitter Glutamat ansprechen. Daraus resultiert

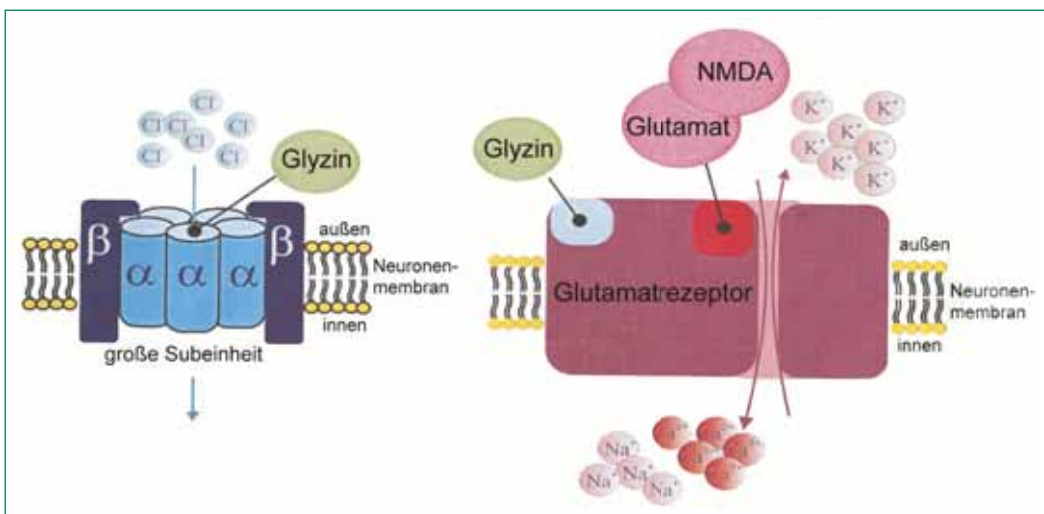


Abb. 2 Rezeptorbindung von Glycin an den Glycinergen (links) und glutamatergen (rechts) Rezeptoren [nach Dyachkova und Savina 2006])
(NMDA = N-Methyl-D-Aspartat; AMPA = Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure = Glutamat-Antagonist)

Agonisten an Glycinrezeptoren sind GABA sowie die Aminosäuren Beta-Alanin und Taurin. Etwas weniger stark wirksam sind Serin und Prolin. Antagonistisch wirkt an den Glycinrezeptoren das Strychnin. Veränderungen der Glycinergen Neurotransmission werden mit neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht, die vor allem durch motorische Störungen charakterisiert sind. Zum Beispiel findet man bei amyotropher Lateralsklerose eine ausgeprägte Reduktion von Glycinbindungsstellen im Vorderhorn des Rückenmarks.

eine Schmerzüberempfindlichkeit (Hyperalgesie). Die Beständigkeit der Hyperalgesie führt bei geringster nozizeptiver Reizung zu einer Konditionierung der Schmerzen [Sandkühler et al. 2000, Sandkühler 2000]. Gewöhnlich vermögen opioide Peptide (die in ihren Ketten auch Glycin enthalten) die Schmerzsensitivierung zu verhindern. Die gleiche Funktion vermag Glycin allein zu realisieren, indem es an den Glutamatrezeptoren andockt und dadurch die Depolarisation und den Calciumeinstrom durch die NMDA-Rezeptoren verhindert.

Bisher wurden häufig zur Verhinderung des Schmerzgedächtnisses Opiate appliziert.

Mit Glycin wäre ein Wirkstoff zur Verstärkung der Hemmungsprozesse bei Ausbildung des Schmerzgedächtnisses gegeben, ohne die Gefahr eines Suchtpotentials.

Funktion des Glycins in verschiedenen zellularen und molekularbiologischen Prozessen

Wie bereits erwähnt, ist Glycin in einer Reihe von Stoffwechselprozessen innerhalb der Zellen von Lebewesen einbezogen. In erster Linie ist das Glycin an der Synthese des Glutathions beteiligt. Die Aktivierung der Glutathionsynthese führt zur Erhöhung der kompensatorischen Vorgänge in den Zellen, wenn sich oxydativer Stress entwickelt oder die Aktivität des Immunsystems Veränderungen erfährt.

Glycin hat wie schon erwähnt die Eigenschaft der unspezifischen Konjugation von Xenobiotika, wenn Wirkstoffe mit toxischen Nebenwirkungen die Zelle erreichen. Die Xenobiotika gehen eine Symbiose mit Glycin ein und schwächen die toxischen Wirkungen ab oder beseitigen diese vollständig. Dies erfolgt durch Umbildung von metabolischen Prozessen (Xenobiotika sind körpereigene Substanzen, die den Organismus zur Abwehr veranlassen).

Durch glycininduzierte, direkte, unspezifische Konjugation von Xenobiotika erfolgt

- die Bindung von toxischen Stoffen oder
- die Umwandlung dieser toxischen Stoffe in einen für den Organismus weniger gefährlichen Metabolismus.

Dieser Mechanismus erklärt die Abschwächung der Alkoholwirkung, der Entzugssymptomatik bei Drogen-, Alkohol- und Arzneimittelabhängigen und von der Neutralisierung von UAW (unerwünschte Arznei-

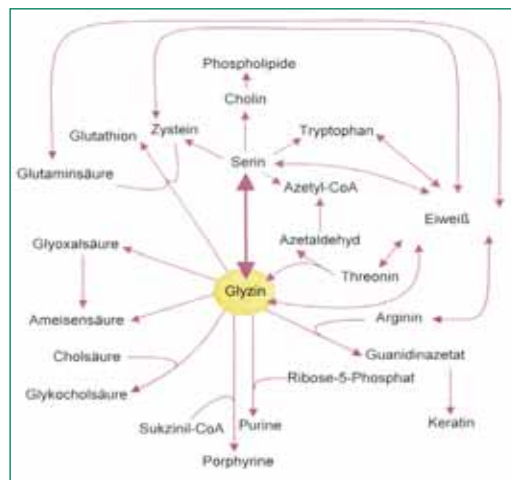


Abb. 3 Schematische Darstellung der vielfältigen Funktionen von Glycin in biomolekularen Prozessen [nach Dyachkova und Savina 2006]

mittelwirkung) verschiedener Pharmaka durch Glycinapplikation.

Es wurde auch nachgewiesen, dass die Applikation von Glycin in vivo fähig ist, die Aktivität der Succinatdehydrogenase von Lymphozyten des peripheren Bluts von Patienten zu normalisieren.

Die Verbindung von Glycin mit Xenobiotika sichert offensichtlich auch den molekularbiologischen Mechanismus der Neuroprotektorwirkung des Glycins.

Glycin beteiligt sich auch an der Synthese der Komponenten biologischer Membranen. Besonders dann, wenn eine Verschiebung des metabolischen Gleichgewichts in Richtung der Serinbildung zur Synthese von Phospholipiden (Phosphatidserin) erforderlich ist [Dyachkova et al. 1996 a; Dyachkova und Savina 2006; Komissarova und Nazissov 1997, 2001].

Nootrope Wirkung des Glycins

Nootropika sind Wirkstoffe, die Hirnleistungen optimierend und stabilisierend beeinflussen. Noos (griechisch) = Verstand, Intellekt, Vernunft

Glycin als Nootropikum mit physiologischer Wirkung

- verbessert die Hirnleistung (z. B. Gedächtnis, Konzentration, Aufmerksamkeit).
- wirkt beruhigend. Der beruhigende Effekt wird in einer schwachen ausgleichenden psycho-emotionalen Reaktion reflektiert.
- bewirkt Senkung der Erregungszustände, z. B. der Reizbarkeit, der Aggressivität, der Konflikt- und Streitsucht.
- führt bei gesteigerter Rindenaktivität des EEG (Betawellen) eine Synchronisation der neurobioelektrischen Prozesse (Alphawellen) herbei.
- hat einen Alpha1-adrenolytischen Effekt und schützt die Zellverbände vor überschüssiger Katecholaminfreisetzung. Daher resultiert ein Antistresseffekt.
- zeigt keine Abhängigkeit (kein Suchtpotential), keine Entzugserscheinungen beim Absetzen nach längerer Applikation, potenziert nicht den Alkoholeffekt und anderer psychotroper Pharmaka und ruft keine Muskelrelaxation hervor.
- vermag dagegen das Entzugssyndrom bei der Therapie von Alkoholismus, Arzneimittel- und Drogenabhängigkeit zu mindern bzw. abzuschwächen [Dyachkova und Savina 2006; Komissarova und Narzissov 1997; Dyachkova et al. 1996 a; File et al. 1999].

Sublinguale Applikation des Glycins

Im menschlichen Verdauungssystem sollen täglich 4–10 g des Glycins vor allem aus der zugeführten Nahrung synthetisiert werden. Durch die Verdauungssäfte wird das Glycin so „bearbeitet“, dass es in den Eiweißstoffwechsel und in die Kollagenbildung

einbezogen wird. Eiweissgrundstoffe wie Aminosäuren und Peptide haben aber ganz andere Wirkungen, wenn sie sublingual, buccal oder intranasal verarbeitet werden [Hecht et al. 1989]. Ausserdem muss noch folgender Aspekt berücksichtigt werden. Da die heutige Lebensweise bei dem grössten Teil der Menschen (häufig stressinduziert) gestörte Funktionen des Verdauungssystems und des Metabolismus ausweisen, werden peroral zugeführte Nahrungs- und Wirkstoffe überhaupt nicht oder nur minimal in den körperlichen Metabolismus einbezogen [Hecht und Hecht-Savoley 2005; Hiemke 2003; Köppel 2003; Sohn et al. 2003; Filov 1988; Ziskoven 1997 a und b; Yershov 1981]. Dieser Fakt wird gewöhnlich kaum in der Wirkstofftherapie beachtet.

Auf Grund dessen wurde ein Glycin nur in sublingualer Applikation hergestellt. Somit wird eine optimale Resorption durch die Mundschleimhaut und eine hohe Bioverfügbarkeit in der extrazellulären Matrix und in den Nervenzellen erreicht.

Es ist ein Verdienst russischer Wissenschaftler, vor allem von Prof. Dr. Irina Komissarova [Komissarova et al. 1992], die durch ein spezielles Herstellungsverfahren und durch die Möglichkeit der sublingualen bzw. buccalen Applikation, Glycin als ein Bioregulid für neuropsychophysiologische Regulationsprozesse erschlossen hat. Irina Komissarova ist Pädaterin und Molekularbiologin. Sie leitet die wissenschaftliche Produktionsgesellschaft Biotiki, von der nur dieses in Russland als Medikament zugelassene und 1992 patentierte Glycin mit neuropsychophysiologischen Wirkeigenschaften hergestellt wird.

Glycin „Biotiki“ in Tablettenform ist so strukturiert, dass der Resorptionsprozess prolongiert (bis 30 Min.) verläuft [Komissarova et al. 1992].

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse sind ausschliesslich mit diesem sublingual applizierten Glycin erzielt worden und keinem anderen. Ich betone das deshalb, weil Glycin verschiedentlich angeboten wird, z. B. in Kapseln. Diese können keinen Anspruch auf derartige Wirkungen erheben.

Einige Beispiele der Anwendung von sublingual appliziertem Glycin in der Klinik in Kurzbeschreibung

Auf Grund des wissenschaftlichen Erkenntnisstands, wonach Glycin bei sublingualer Applikation physiologisch in die Hirnstoffwechselprozesse eingreift, im Neurotransmittersystem eine führende Rolle einnimmt, die unspezifische Konjugation von Xenobiotika vornehmen kann und somit zur Bindung von toxischen Stoffen fähig ist, wurde Glycin wegen seiner Gesundheitsunschädlichkeit von der russischen Medizin in grosser Breite auf seine klinischen Wirkungen untersucht und wird heute in vielen Kliniken breit gefächert angewendet. Grosses Interesse fand es in der Neurologie, Psychiatrie, in der Pädiatrie und der Kardiologie sowie in

der Stressprophylaxe und in dem Bereich der Bewältigung von emotionalem Stress. Schon 1996 wurden von Dyachkova et al. [1996] Untersuchungen zur Vorbeugung und Behandlung der psychoemotionalen Störungen infolge von Stressprozessen untersucht und diesbezüglich eine hohe Effektivität erreicht.

Eine Befragung, die ich in zehn Moskauer Apotheken im Jahr 2000 durchführen liess, ergab, dass Glycin (welches sehr preiswert ist) das am meisten gekaufte Medikament ist, welches zur Stressprophylaxe und Stressbewältigung angewendet wird. Das als Medikament offiziell zugelassene, sublingual zu applizierende Glycin ist in jeder Apotheke in Russland frei erhältlich, da es keine Sucht verursacht und keine unerwünschten Nebenwirkungen hat.

Effektive Therapien von zugeführtem sublingualem Glycin bei ischämischen Insulten (Schlaganfällen)

Zahlreiche Untersuchungen, die vor allem unter Leitung des Neurologen Eugeni Gusev durchgeführt wurden, zeigten, dass Glycin bei sublingualer Applikation bei Patienten mit akutem Hirninsulten, Folgeschäden verhindern oder zu verringern vermag [Gusev et al. 1999a und b, 2001; Dyachkova et al. 1996; Skvortzova et al. 1995]. Nachfolgende kurze Zusammenfassung einer Arbeit von Gusev und Skvortzova [2001], die auch in englischer Sprache vorliegt, soll als Beispiel dienen.

Diese Untersuchungen von Gusev und Skvortzova [2001] haben gezeigt, dass sublingual oder buccal appliziertes Glycin eine multikomponentelle anti-ischämische Wirkung im Gehirn ausüben kann. Die Untersuchungen wurden in der neurologischen Klinik der Staatlichen Russischen Medizinischen Universität in Moskau an 212 Patienten im Alter von 45–75 Jahren durchgeführt, die einen ischämischen Insult erlitten hatten. Die Therapie mit Glycin wurde innerhalb von 24 h nach dem Auftreten des cerebralen ischämischen Insults angestrebt. Bei dem grössten Teil der Patienten setzte die Therapie bereits innerhalb der ersten sechs Stunden nach Auftreten des Schlaganfalls (Apoplexie) ein.

Diese Aminosäure aktiviert die natürlichen Hemmungsprozesse, indem sie sich an Glycinergische und GABAerge Rezeptoren des Gehirns und des Rückenmarks bindet. Infolge dessen werden endogene toxische Stoffe (Aldehyde, Ketone usw.), die sich beim Insult in grossen Mengen durch Kaskadenreaktionen bilden und die akute zerebrale Ischämie stimulieren, neutralisiert (xenobiotischer Effekt).

Glycin bewirkt während einer sechstägigen Applikationskur im Vergleich zu nicht mit Glycin behandelten Patienten eine Beschleunigung der Rückbildung der neurologischen und Bewusstseinsstörungen sowie der Hirnstammsymptomatik und der Beseitigung der Herde ischämischer Schädigungen.

Dies zeigte sich auch bei einer Kontrolle am 20./21. Tag der Erkrankung und täglicher Glycinapplikation. Die Tagesdosis betrug 1,0 g Glycin. Dieser therapeutische Effekt war besonders ausgeprägt, wenn die Therapie in den ersten Stunden nach Auftreten des ischämischen Insults begann.

Katamnestiche Untersuchungen nach 1–3 Jahren der mit Glycin therapierten Insultpatienten wiesen einen stabilen Funktionszustand der hirnphysiologischen Prozesse sowie der Rückbildung der neurologischen Symptomatik bei 66,7% aus. Bei der nicht mit Glycin therapierten Patientengruppe waren nur 25% mit diesem therapeutischen Effekt festzustellen. Keine Rückbildung der neurologischen Befunde wurde bei den mit Glycin therapierten Patienten mit 13,3%, bei den ohne Glycin therapierten Patienten mit 35% nachgewiesen. Der letale Ausgang betrug bei den Glycintherapierten 6,7% und bei den ohne Glycin Therapierten 17,5%.

Es handelt sich bei diesen Untersuchungen um eine doppelblindkontrollierte Studie. Diese Ergebnisse zeigen, dass sublingual oder buccal appliziertes Glycin bei der Therapie von ischämischen Hirninsulten gegenüber klassischen Pharmatherapeutika wie Cerebrolysin, Pirazepam und Pikamiton eine höhere Effektivität auswies.

Liquoruntersuchungen des Rückenmarks an 132 Patienten (58 mit Glycin therapiert, 74 mit klassischer Basispharmakotherapie) bewiesen, dass das Neurotransmitterhemmungssystem bei Insult-Patienten mit mittlerem und schwerem Schweregrad aktiviert wird. Bei äusserst schweren Fällen wird durch Glycin die Konzentration von Aspartat (exzitatorischer Neurotransmitter, dem Glutamat eng verwandt) im Liquor gesenkt, wodurch eine positive Balance mit dem Neurotransmitterhemmungssystem erreicht wird. Diese kompensatorische Reaktion trägt zur Erhöhung der Überlebensrate bei.

Die Erfahrungen mit der erfolgreiche Anwendung von Glycin in der akuten Phase des zerebralen ischämischen Insults gab Anlass zu folgender Dienstanweisung des Ministeriums für Gesundheitswesen der RFR (Russische Förderative Republik) an die Notfallmedizin, wodurch Folgeschäden prophylaktisch effektiver entgegengewirkt werden konnte.

Dienstanweisung des Ministeriums für Gesundheitswesen der Russischen Föderativen Republik (RFR) Nr. 25, vom 25.01.1999:

„Über Massnahmen zur Verbesserung der schnellen Medizinischen Hilfe“ (Notfallmedizin)

„Patienten mit gestörtem Hirnkreislauf ist sofort sublingual das Präparat Glycin zu applizieren.“

„Glycin gehört in die Ausrüstung der spezialisierten, neurologischen Erste-Hilfe-Einsatz-Mannschaften.“

Anhang 1 zur Dienstanweisung: „Anwendung und Anwendungszeiten für Glycin sind ausführlich in den Richtlinien der RFR für Ärzte zur Anwendung von Arzneimitteln beschrieben (Formula System)“.

Nachfolgend führe ich noch einige Beispiele über die Anwendung von Glycin bei verschiedenen Erkrankungen an.

Glycintherapie bei Epilepsiepatienten

An Patienten im Alter von 6–30 Jahren, die an verschiedenen Formen der Epilepsie litten, wurde sublingual appliziertes Glycin in die Therapie einbezogen [Kalimstova 1996; Kachergene et al. 2000; Kunye und Valeogiyi 2000; Narzissov et al. 1997]. Es wurden täglich, je nach Krankheitsbild, 0,3–1,0 g Glycin für die Dauer von einem Monat appliziert.

Die Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt:

- Gruppe 1: Standardtherapie mit Antikonvulsiva und/oder Barbituraten und Glycin.
- Gruppe 2: Ausschleichen (langsameres Absetzen) der Standardtherapie mit zeitgleicher Glycinapplikation.
- Gruppe 3: Glycin allein als Basistherapie.

Ergebnisse: Bei **Gruppe 1:** wurde die bestehende Endotoxikation gesenkt und die intellektuelle Arbeitsfähigkeit erhöht. **Gruppe 2:** Bei dieser Gruppe wurde ebenfalls die Endotoxikation gesenkt und die intellektuelle Arbeitsfähigkeit erhöht, bei gleichzeitiger allmählicher Senkung des Verbrauchs der Antikonvulsiva. **Gruppe 3:** Minderung der Alarmdepression (Absenken), Verminderung der Anfallshäufigkeit.

Im EEG wurde bereits 20 Minuten nach Einnahme von Glycin Minderung der paroximalen Aktivität und Normalisierung des Alphanhythmus festgestellt. Funktionsbelastungen (Hyperventilation) wiesen in der Regel keine Steigerung der pathologischen EEG-Erscheinungen aus. Dieser Effekt zeigte sich mit entsprechender Zeitverzögerung auch nach und nach bei den anderen Gruppen (1 und 2). Diese therapeutische Beeinflussung des epileptischen Krankheitsbildes wurde im Beobachtungszeitraum von 10–12 Monaten festgestellt.

Des Weiteren wurden 58 Kinder (10–15 Jahre) mit nicht generalisierter Form oder fokaler Form mit sekundärer Generalisierung untersucht. Bei den Kindern wurden intellektuelle und psychische Veränderungen, die üblichen EEG-Deformationen und auch Veränderungen der Aktivität intrazellulärer Fermente festgestellt. Sie erhielten neben der klassischen Therapie mit Antikonvulsiva zusätzlich Glycin. Nach einer Monatskur mit Glycin von täglich 0,3 g wurde bei 38 Kindern eine Minderung der Nebenwirkungen der Antikonvulsiva und eine deutliche Besserung der Werte der Aktivität der intrazellulären Fermente festgestellt. Bei 21 Kindern wurden keine weiteren Anfälle beobachtet.

Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung aus den erzielten Ergebnissen, dass Glycin nicht nur die Anfallshäufigkeit vermindern kann, sondern auch die bekannten schweren Nebenwirkungen der Antikonvulsiva erheblich abschwächt. Es wird empfohlen, auf jeden Fall jede Epilepsitherapie durch Glycinapplikationen zu ergänzen. In Abbildung 3 ist eine topographische Kartierung des EEG-Spektrums eines erwachsenen Epileptikers dargestellt. Daraus wird ersichtlich, dass bereits 10 Minuten nach der Einnahme von 0,1 g Glycin (sublingual) eine erhebliche Tendenz zur Normalisierung des EEG-Profiles stattfindet.

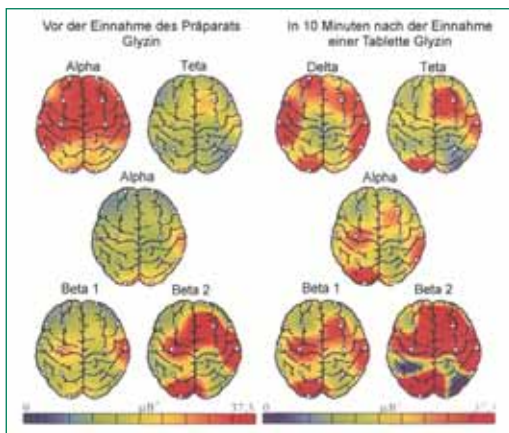


Abb. 4 Topographische Kartierung des EEG-Spektrums (Patient A., 46 Jahre alt, Diagnose: Epilepsie) [nach Dyachkova und Savina 2006]

Glycintherapie bei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom von Kindern (ADHD-Syndrom)

Kinder im Alter von 5–6 Jahren mit ADHD-Syndrom erhielten in drei Kuren zu je 20 Tagen täglich 0,3 g Glycin sublingual verabreicht. Bei allen Kindern wurde eine, zwar unterschiedlich ausgeprägte, aber deutliche Reduzierung dieser Verhaltensstörung festgestellt [Kuinyi und Valeogija 2000; Narzisso et al. 1998]. Glycin wäre meines Erachtens dem Ritalin vorzuziehen.

Glycin bei ischämischer Herzkrankheit und arterieller Hypertonie

Im Laufe von zwei Jahren wurde bei 58 Patienten (Alter 55–70 Jahre) mit kardiologischem ischämischem Insult und arterieller Hypertonie beobachtet. Bei 27 Personen wurde Glycin wie folgt appliziert: 1–3 Tage je 0,1 g/Tag; → 1½–2 Monate 0,2 g 3x täglich.

Bei 26 der 27 mit Glycin behandelten Patienten wurde eine Senkung und Stabilisierung des Blutdrucks, Beseitigung der Kopfschmerzen, Besserung des Gedächtnisses und Normalisierung des Schlafs erreicht [Komissarova et al. 1996 a und b, 1997 b, 1998, Narzisso et al. 1996]. Weitere Studien haben diese Therapieeffekte bestätigt.

Diese Beispiele zeigen, dass Glycin besonders bei neuropsychischen und neurovegetativen Erkrankungen therapeutisch effektiv sein kann. Auf jeden Fall vermag es klassische Pharmakotherapien zu ergänzen und deren unerwünschte Arzneimittelwirkungen abzuschwächen bzw. zu beseitigen.

Fördernde Effekte von Glycin auf das Gedächtnis und die Aufmerksamkeit von Jugendlichen

An 15 männlichen und 15 weiblichen Medizinstudenten wurde mit verschiedenen psychologischen Standardtests die Wirkung von Glycin auf Gedächtnis und Aufmerksamkeit im Doppelblindversuch geprüft. Es konnte festgestellt werden, dass Glycin die Aufmerksamkeit und das Gedächtnis signifikant steigern kann. Der Effekt war dann besonders gross, wenn durch Schlafdefizit infolge Schichtarbeit bzw. Jetlag-Syndrom diese kognitiven Prozesse beeinträchtigt waren [File et al. 1999].

Anwendung von sublingual appliziertem Glycin in der Prophylaxe und Therapie bei Patienten mit Alkohol- und Drogenabhängigkeit (narkologische Patienten)

Die Glycin induzierte direkte unspezifische Konjugation von Xenobiotika und Kenntnis deren molekularbiologischer Mechanismen [Komissarova und Narzisso 2001] gab Anlass Glycin vor allem zur Therapie von Patienten mit Alkohol- und Drogenabhängigkeit anzuwenden. Dabei wurde durch die Glycinapplikation (Dosen 1,0–2,0 g und über längere Dauer) die Abschwächung der Alkoholwirkung, die Neutralisierung unerwünschter Nebenwirkungen von verschiedenen klassischen Pharmaka sowie Reduzierung oder Verhinderung der Entzugssymptomatik bei drogen-, alkohol- und arzneimittelabhängigen Patienten nachgewiesen [Mashkova et al. 1996; Komissarova 1995; Komissarova et al. 1997 a].

Die überzeugenden Effekte des Neuroprotektors Glycin bei der angeführten Anwendung gaben Anlass, dass die sublinguale Glycinapplikation zum Standardtherapieprogramm bei dieser Patientengruppe der einschlägigen Moskauer Kliniken gehört. (Informationsbrief des Gesundheitskomitees der Stadt Moskau an Chefärzte der narkologischen Fürsorgestellen, psychoneurologischen Fürsorgestellen, narkologischen Krankenhäuser, psychiatrischen Krankenhäuser für Kinder. N 2218/26 vom 01.11.1996.)

Prof. em. Prof. Dr. med. habil. Karl Hecht
 Büxensteinallee 24
 12527 Berlin-Grünau | Deutschland
 T +49 (0)30.67489 325
 F +49 (0)30.67489 323

Literatur

- Bundesärztekammer (2006): *Medikamente – schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit*
- Dyachkova, N. G.; Yu. V. Gudkova; R. D. Soldatenkova; N. M. Burbenskaya (1996a): Anwendung des sublingualen Präparats Glycin zur Vorbeugung und Behandlung der psychoemotionalen Störungen bei Stresssituationen. (russisch) Kongress „Mensch und Arznei“, Moskau, Band III, S. 263
- Dyachkova, N. G.; Yu. V. Gudkova; T. D. Soldatenkova; T. T. Kondrashova; N. M. Burbenskaya (1996b): Anwendung des Präparats Glycin für Prophylaxe des zerebrovaskulären Insults. (russisch) Kongress „Mensch und Arznei“, Moskau, Band III, S. 112
- Dyachkova, N. G.; N. P. Savina (2006): *Erhaltung der Gesundheit durch die Natur. Medizinischer-Produktionskomplex Biotiki*, Moskau, S. 1–32
- File, E. S.; F. Fluck; C. Fernandes (1999): Beneficial effects of glycine (bioglycin) on memory and attention in young and middle aged adults. *Journ. of clin. Psychopharmacology* 6/9, S. 506–512
- Filov, V. A. (1988): *Schädliche chemische Stoffe*. Leningrad, Khimiya
- Gusev, E. I.; V. I. Skvortsova; I. A. Komuisarova; S. A. Dambinova; K. S. Raevky; A. A. Alekseev; V. G. Bashkatove; A. V. Kovalenko; V. S. Kudrin; E. V. Yakovleva (1999 a): Neuroprotektive Wirkung von Glycin in der akuten Periode des ischämischen Insults. (russisch) *Journ. nevrologie i psykhiatrii* 1, S. 12–20
- Gusev, E. I.; V. I. Skvortsova; I. A. Komuisarova; S. A. Dambinova; K. S. Raevky; A. A. Alekseev; V. G. Bashkatove; A. V. Kovalenko; V. S. Kudrin; E. V. Yakovleva (1999 b): Neuroprotective effect of glycine in the acute period of ischemic stroke. (russisch) *Journ. nevrologie i psykhiatrii* 2, S. 13–20
- Gusev, E.; V. I. Skvortsova (2001): *Brain Ischemia 14.5 Glycine*. Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow, Kapitel 14.5, S. 255–284
- Hardy, P. M. (1985): *The protein amino acids*. In: G. C. Barrell (ed.): *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*. Chapman and Hall
- Hecht, K.; E. N. Hecht-Savoley (2005, 2007): *Naturminerale, Regulation, Gesundheit*. Schibri-Verlag, Berlin, Milow, 1. und 2. Auflage, ISBN 3-937895-05-1
- Hiemke, C. (2003): Gibt es ein „therapeutisches Fenster“ für Psychopharmaka? *Med. Report* 41/27, S. 6
- The International Classifications of Sleep Disorders Diagnostic and Coding Manual (1990): *American Sleep Disorder Association*. Allen Press, Lawrence, Kansas
- Kachergene, N.; R. P. Narzissova; I. A. Komissarova (2000): Wirkung von Glycin auf intrazelluläre Energetik der Bluteukozyten von Kindern mit Epilepsie und mit Herpes simples-Viren infizierten Kindern. VII. Rossiyski natsionalni kongress „Chelovek i lekarstvo“, Moskau, S. 108
- Kalimetova, S. M.; E. A. Nartsissova; E. Ya. Likhterova (1996): Aspekte der Anwendung des Arzneipräparats Glycin bei Epilepsiepatienten. (russisch) Kongress „Mensch und Arznei“, Moskau, Band IV, S. 55
- Komissarova, I. A.; Yu. V. Gudkova; T. D. Soldatenkova; T. I. Kondrashova; N. M. Burbenskaya (1992): *Medicinal preparation of antistress. Stress-protective and nootropic effect*. Patent Bull. Russian Fed. N. 2025124
- Komissarova, I. A. (1995): Anwendung von Glycin und Limontar als Prophylaxe und Therapie der Zustände der alkoholischen Intoxikation. *Voprosy narkologii*, N1, S. 65–69
- Komissarova, I. A.; S. V. Yasdovskaya; V. N. Tokarev; Yu. V. Gudkova; T. D. Soldatenkova; T. I. Kondrashova; N. M. Burbenskaya (1996a): Erfahrung der positiven Anwendung von Glycin bei Patienten mit Kombination der Herzischämie und vegetativ-zirkulatorischen Dystonie. (russisch) Kongress „Mensch und Arznei“, Moskau, Band IV, S. 63
- Komissarova, I. A.; B. N. Tokarev; S. V. Yasdovskaya (1996b): Anwendung von Glycin bei der komplexen Therapie der Hypertonie mit häufigen Hypertoniekriesen. (russisch) Kongress „Mensch und Arznei“, Moskau, Band V, S. 101
- Komissarova, I. A.; S. V. Yazdovskaya; E. U. Pivovarova; O. S. Yazdovskaya (1997a): Zur Zweckmäßigkeit der Anwendung der Präparate Biotredin und Glycin zur Vorbeugung der frühen Alkohol- und Drogenabhängigkeit bei Jugendlichen. V. Rossiyski natsionalni kongress „Chelovek i lekarstvo“, Moskau, S. 63
- Komissarova, I. A.; S. V. Yazdovskaya; V. N. Tokarev; Yu. V. Gudkova; T. D. Soldatenkova; T. I. Kondrashova; N. M. Burbenskaya (1997b): Erfahrung der positiven Anwendung von Glycin bei Kranken mit Vergesellschaftung von Herzischämie und vegetativ-zirkulatorischer Dystonie. IV. Rossiyski natsionalni kongress „Chelovek i lekarstvo, Moskau, S. 63
- Komissarova, I. A.; V. N. Tokarev; S. V. Yazdovskaya (1998): Glycinanwendung in der Komplextherapie bei Hypertonikern mit oft wiederholten Hypertoniekriesen. V. Rossiyski natsionalni kongress „Chelovek i lekarstvo, Moskau, S. 101
- Komissarova, I. A. (2000): *Arzneipräparate auf Grundlage der natürlichen Metaboliten und Aspekte derer Anwendungen in klinischer Praxis VII*. Rossiyski natsionalni kongress „Chelovek i lekarstvo“, Moskau, S. 461
- Komissarova, I. A.; Ya. R. Narzissova (2001): *Molekulare Mechanismen des Präparats Glycin*. Terra medica No. 23–25
- Köppel, C. (2003): *Pharmakotherapie im Alter*. Berliner Ärzte 11/2003, S. 15–16
- Kostis, J. B.; R. C. Rosen (1986): Central nervous systems effects of beta-blockers. A study with objective measures. *Clin. Pharm. Ther.* 39, S. 203
- Kunyi, N. N.; Valeologiya (2000): Abschnitt: Verabreichung der Aminosäure Glycin bei Schülerrisikogruppen. *Razdel „Naznacheniyе shkolnikam gruppy riskа aminoknsloty glitsyn*, Moskau, S. 92–93
- Löffler, G.; P. E. Petrides (2006): *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg
- Lohse, M. J.; B. Müller-Oerlinghausen; (2009): *Psychopharmaka*. In: U. Schwabe; D. Pfaffrath (eds.): *Arzneiverordnungsreport 2009*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 774–787, 2. Art. S. 774

- Mashkova, V. M.; V. G. Volkov; M. A. Kulikov; I. A. Komissarova (1996): Glycin als Korrekturmittel des funktionalen Zustands der Rauschgiftsüchtigen. *Fiziologiya eloveka (Physiologie des Menschen)* 22/4, S. 50–57
- Narzissov, E. A.; S. M. Kalimetova; E. Ya. Lichterova (1997): Untersuchung der Funktionsaktivität des Hirns bei Epilepsiekranken, die Glycin appliziert bekamen. *V. Rossiyski nationalni kongress „Chelovek i lekarstvo“*, Moskva, S. 90
- Narzissov, Ya. R.; S. V. Khrushhev; S. P. Polyakov; R. P. Narzissov (1998): Triade Glycin, Limontar, Biotredin bei psychischer und energetischer Versorgung der Bewegungen. *Traditionelle und nichttraditionelle Heilungsmethoden der Kinder. 7. Meshdunarodnaya nauchno-tehnicheskaya koferentsiya, tezisy dokladov*, Smolensk, S. 25–26
- Narzissov, E. A.; C. M. Kalimetova; E. Ya. Likhterova (1996): Erfahrung der positiven Anwendung von Glycin bei Patienten mit Kombination der Herzischämie und vegetativ-zirkulatorischen Dystonie. (russisch) *Kongress „Mensch und Arznei“*, Moskau, Band IV, S. 90
- Sandkühler, J. (2000): Learning and memory in Pain pathways. *Pain* 88, S. 113–118
- Sandkühler, J.; J. Benrath; C. Brechtel; R. Ruscheweyh; . Heinke (2000): Synaptic mechanisms of hyperalgesia. In J. Sandkühler; B. Bromm; G. F. Gebhart (eds): *Nervous system placticity and chronic pain. Progress in Brain Research* 129. Amsterdam. Elsevier Science, S. 81–100
- Shaparina, M. N. (1999): Zeolithe und Entstehung des Lebens auf der Erde. Gegenwärtige Biochemische Modelle der bioorganischen Evolution und die Rolle von organophilen Mineralien mit hohem Siliziumgehalt in der Stereokatalytischen Reaktion bei der Bildung von Protobiopolymeren. *Proceedings der wissenschaftlich-praktischen Konferenz „Naturmineralien im Dienste der Menschheit“*. Novosibirsk, Verlag Ekor, S. 83–85 (russisch)
- Skvortsova, V. I.; E. I. Gusev; I. A. Komisarova; A. V. Kovalenko; D. A. Volotov; S. M. Fidler; V. N. Fedorov (1995): Kombinierte klinische und neurophysiologische Untersuchungen der Effizienz des Glycins in der akuten Periode des Schlaganfalls. (russisch) *Jurn. nevropatologii i psichiatrii* 1, S. 11–19
- Sohn, W.; M. Sohn, F. Öri (2003): Komorbidität und Multimedikation. *Med. Report* 36/27, S. 13
- Stein, R. (Ärztchamber Berlin) (2007): Vorsicht mit Arzneimitteln im Alter. *Berliner Ärzte*, 2, S. 12
- Yershov, J. A. (1981): Rolle der Spurenelemente im Leben des Menschen. Moskwa
- Ziskoven, R. (1997a): Rationeller Einsatz eines lebenswichtigen Mineralstoffs. In: *Magnesium als Therapieprinzip. TW Taschenbuch - Medizin*. G. Braun, Karlsruhe, Band 25, S. 7–20
- Ziskoven, R. (1997b): Einsatzgebiet eines natürlichen Basis-therapeutikums. In: *Magnesium als Therapieprinzip. TW Taschenbuch - Medizin*. G. Braun, Karlsruhe, Band 25, S. 21–32

Teil 2 Glycin – ein Bioregulid in neuropsychophysiologischen Prozessen des Menschen

Erkenntnisstand zur Glycinfunktion in Lebensprozessen und Beispiele der Anwendung in der Therapie

**Prof. em. Prof. Dr. med. habil.
Karl Hecht**
Dr. sc. med. Hans-Peter Scherf

Eigene Untersuchungen mit sublingualer Applikation von Glycin

Verhinderung der Entzugssymptomatik nach abruptem Absetzen langjähriger Multimedikation zu Beginn einer Naturheilkur mit sublingual appliziertem Glycin bei älteren Hypertonikern

Studien zeigen immer wieder [Grossklaus 2005; Köppel 2003; Mühlberg 2002], dass bei älteren Menschen mit Multimedikationen äusserste Vorsicht geboten ist, weil es eine Gerontopharmakologie so gut wie nicht gibt. Erkenntnisse der Pharmakawirkung von jüngeren Menschen lassen sich nicht auf den älteren ohne weiteres übertragen. Infolge dessen orientieren sich nicht wenige Ärzte auf eine nichtmedikamentöse Therapie [Middecke et al. 2005; Schauder et al. 2006]. Auch wir gehen seit fünf Jahren den Weg der nichtmedikamentösen Therapie.

Im naturmedizinischen Thermalbad-Kurzentrum NaturMed Davutlar, Westtürkei, werden seit ca. fünf Jahren Asklepioskuren zur Entstressung und zur Wiederherstellung des Gesundheitszustands mit nichtmedikamentöser Therapie ohne Verwendung von klassischen Pharmaka nach einem Konzept von Prof. Dr. Karl Hecht durchgeführt.

Ein grosser Teil der Patienten in NaturMed besteht aus älteren chronisch Kranken. Bei diesen liegt grösstenteils eine Multimorbidität mit einer Dominanz der arteriellen Hypertonie vor. Die Therapie der Patienten vor dieser Kur erfolgte mit klassischen Antihypertensiva über längere Zeit, mindestens ein Jahr bei täglicher Applikation, ohne allzu effektiv zu sein. Häufig erhielten die Patienten zusätzlich Hypnotika, Antidepressiva, Antineuralgika und Tranquilizer. Zur Gewährleistung einer effektiven Kur, die gewöhnlich 14–20 Tage dauerte, war es notwendig, zur Realisierung einer Ganzheitstherapie alle Störfaktoren, wozu wir die klassischen Pharmaka zählten, abrupt auszuschalten.

Beim Absetzen langzeitiger Medikation wird gewöhnlich empfohlen, die Therapie mit Dosisverringering „auszuschleichen“. Wenn wir das Ausschleichen der medikamentösen Therapie akzeptiert hätten, dann wäre dieses ein Störfaktor für die nichtmedikamentöse Naturheil-Therapie gewesen.

Da uns aus den Untersuchungen der russischen medizinischen Wissenschaft bekannt ist, dass das sublingual applizierte Glycin grundsätzlich die Abstinenzsymptome lindern oder verringern kann [Mashkova et al. 1996, Komissarova et al. 1997 a, Komissarova 1995], haben wir Glycin zur Verhinderung der Abstinenzsymptomatik nach abruptem Absetzen vorausgegangener langzeitiger Multimedikationen beim Übergang zu einer nichtmedikamentösen Therapie bei älteren chronisch Kranken eingesetzt. Über diese Ergebnisse soll nachfolgend berichtet werden. Zur Kontrolle wurden neben der Beurteilung des Befindensverhaltens der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen. Dazu wurde der Blutdruckentspannungstest (BET) nach Karl Hecht [Hecht et al. 1991, 2001; Hecht und Savoley 2002; Hecht et al. 2007; Scherf et al. 2006] verwendet.

Die Beurteilung des Abstinenzsyndroms erfolgt gewöhnlich an folgenden Parametern: Blutdruckinstabilität, Tachykardie, Kopfschmerzen, Schweissausbrüche, Tremor der Finger, innere Unruhe, Schlafstörungen, apathisch-depressives Symptom und Halluzinationen.

Methodik

Der Blutdruckentspannungstest besteht darin, dass der Untersuchte in relaxierender Position mit einer Oberarmmanschette (adaptiert an den Armumfang) mittels eines automatischen Blutdruckmessgerätes zehn Mal etwa im Ein-Minuten-Takt gemessen wird.



Abb. 5 Durch Relaxation standardisierter Blutdruckentspannungstest (BET) nach Prof. Karl Hecht in seiner Durchführung

Vor Beginn der Messung wird der Patient instruiert, mit geschlossenen Augen und mit gedanklicher Konzentration auf den Atemrhythmus zu entspannen. Der Untersuchte wird zusätzlich aufgefordert, gedanklich konzentriert der Atemrhythmik zu folgen und mit seinen Gedanken nicht „wegzufliegen“, weil sonst keine Entspannung möglich ist und der Blutdruck sofort ansteigt [Hecht et al. 1991, 2001; Hecht und Savoley 2002; Scherf et al. 2006].

Die jede Minute ermittelten und im Display angezeigten Werte des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Pulsfrequenz werden als Zeitreihen aufgezeichnet.

Aus den gewonnenen Zeitreihendaten des systolischen und diastolischen Blutdrucks und der Pulsfrequenz wurden die folgenden Daten aufbereitet:

1. Ermittlung des Ausgangswerts Blutdruck und der Pulsfrequenz.
2. Ermittlung der Entspannungswerte (der niedrigste Wert des systolischen Drucks der letzten fünf Messungen der Zahlenreihe)
3. Berechnung der Entspannungsfähigkeit: Differenz zwischen den Ausgangs- und Entspannungswert (niedrigster Wert der fünf letzten Messungen der Zeitreihe)

Ist die Differenz zwischen beiden Werten gering, dann ist die Entspannungsfähigkeit wenig ausgebildet. Ist sie gross, dann vermag der Betreffende gut zu entspannen. Die tägliche Durchführung des Blutdruckentspannungstests ist gleichzeitig auch ein Relaxationstraining. Der BET wurde immer zur gleichen Tageszeit von 11–13 Uhr durchgeführt.

Zur Beurteilung des Glycineffekts sind die Daten des BET von drei verschiedenen Tagen herangezogen worden.

1. Am ersten Tag der Kur an dem der Patient noch alle Medikamente einnimmt, die er die ganze bisherige Zeit einnahm (Kontrolle 1: mit bisheriger Medikation).
2. Danach erfolgt das Absetzen aller bisherigen Medikationen und es wird Glycin täglich nach folgendem Schema sublingual appliziert: 07:00 h, 13:00 h, 19:00 h, 21:00 h, 22:00 h. Nach der Applikation einer vollen Tagesdosis von Glycin wird erneut der BET durchgeführt. Das ist gewöhnlich am Vormittag des 3. Kurtags (Kontrolle 2: Absetzen + Glycin).
3. Nach der Verabreichung weiterer sechs Glycintagesdosen wird noch einmal der Blutdruckentspannungstest durchgeführt (Kontrolle 3: mit Glycin).

An den Kontrolltagen 2 und 3 wurde auch die Abstinenzsymptomatik bei den Patienten überprüft.

Während dieser NaturMed-Kur absolvierten die Patienten das Asklepios-Kurprogramm mit Berg- oder Strandwanderungen, Thermalwasserbädern, Boden- und Wassergymnastik, rhythmischen Atemübungen, Minischlaf am Tage, Gesundheitsseminar sowie verschiedenen physiotherapeutischen Prozeduren.

In diese Untersuchungen wurden 58 Patienten im Alter von 43–84 Jahren, 27 Frauen und 31 Männer, einbezogen. Die Patienten erhielten vor der Kur bei täglicher Einnahme 2–6 Medikamente (wobei bei Hypertonikern häufig eine Kombinationstherapie mit mindestens 3 verschiedenen Wirkstoffen angesetzt war) und die grösstenteils für die Dauer von 2–5 Jahren appliziert wurden, wie aus folgenden Aufstellungen hervorgeht.

2 Medikamente	8 Patienten	13,8%
3 Medikamente	15 Patienten	25,9%
4 Medikamente	19 Patienten	32,7%
5 Medikamente	12 Patienten	20,7%
6 Medikamente	4 Patienten	6,9%

Tab. 3 Anzahl der Medikamente, die bei 58 Patienten täglich verordnet wurden

ACE-Hemmer/AT1-Blocker	46 Patienten	79,3%
Betarezeptorenblocker	58 Patienten	100%
Diuretika	49 Patienten	84,4%
Hypnotika	13 Patienten	22,4%
Tranquilizer	7 Patienten	12,0%
Antidepressiva	14 Patienten	24,1%
Antineuralgika	28 Patienten	48,3%
Sonstige (z.B. Hormone)	7 Patienten	12,0%

Tab. 4 Verabreichte Medikamente bei 58 Patienten

> 1 Jahr	3 Patienten	5,2%
> 2 Jahre	11 Patienten	19,0%
> 3 Jahre	19 Patienten	32,7%
> 4 Jahre	10 Patienten	17,2%
> 5 Jahre	13 Patienten	22,4%
> 6 Jahre	2 Patienten	3,5%

Tab. 5 Dauer der Medikamentenapplikation bei 58 Patienten

Statistik

Zunächst wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) für jede Variable über alle Messzeitpunkte gerechnet. Hierbei zeigten sich signifikante Effekte von $p < 0,01$ für den systolischen Blutdruck (Wilk's $\lambda = 0,05$; $F = 195,35$), den diastolischen Blutdruck (Wilk's $\lambda = 0,38$; $F = 17,14$) und die Herzrate (Wilk's $\lambda = 0,53$; $F = 9,27$). Um herauszufinden, zwischen welchen Messzeitpunkten die Unterschiede signifikant sind, wurden paarweise T-Tests gerechnet. Die Ergebnisse sowie Mittelwerte und Standardabweichungen sind nachfolgend dargestellt.

Systolischer Blutdruck		
	Mittelwerte	
Kontrolle 1: Mit bisheriger Medikation		
Ausgangswert:	145,9 ± 21,8 mmHg	p < 0,01
Relaxationswert:	124,5 ± 15,2 mmHg	(Diff 21,4 mmHg)
Kontrolle 2: Absetzen + Glycin		
Ausgangswert:	142,9 ± 14,4 mmHg	p < 0,01
Relaxationswert:	123,3 ± 12,2 mmHg	(Diff 21,6 mmHg)
Kontrolle 3: Mit Glycin		
Ausgangswert:	133,6 ± 10,2 mmHg	p < 0,01
Relaxationswert:	114,8 ± 10,1 mmHg	(Diff 18,8 mmHg)
Diastolischer Blutdruck		
Kontrolle 1: Mit bisheriger Medikation		
Ausgangswert:	79,5 ± 11,1 mmHg	p < 0,01
Relaxationswert:	74,1 ± 10,2 mmHg	(Diff 5,4 mmHg)
Kontrolle 2: Absetzen + Glycin		
Ausgangswert:	77,5 ± 9,7 mmHg	p < 0,01
Relaxationswert:	73,9 ± 8,4 mmHg	(Diff 3,6 mmHg)
Kontrolle 3: Mit Glycin		
Ausgangswert:	75,7 ± 8,6 mmHg	p < 0,01
Relaxationswert:	71,0 ± 8,1 mmHg	(Diff 4,7 mmHg)
Herzfrequenz		
Kontrolle 1: Mit bisheriger Medikation		
Ausgangswert:	73,9 ± 15,5 mmHg	n.s. (p = 0,18)
Relaxationswert:	72,8 ± 14,0 mmHg	(Diff 1,1 mmHg)
Kontrolle 2: Absetzen + Glycin		
Ausgangswert:	74,1 ± 13,4 mmHg	n.s. (p = 0,06)
Relaxationswert:	73,0 ± 12,2 mmHg	(Diff 1,1 mmHg)
Kontrolle 3: Mit Glycin		
Ausgangswert:	71,3 ± 11,2 mmHg	p < 0,01
Relaxationswert:	68,2 ± 10,6 mmHg	(Diff 3,1 mmHg)

Tab. 6 Prozentuale Anteile des Hypertoniebereiches und Mittelwerte mit Streuung der drei gemessenen Parameter: systolisch, diastolisch, Herzfrequenz (n.s. = nicht signifikant)

Parameter	Anzahl	Untersuchung 2 nach Absetzen + 1 Tag Glycin		Untersuchung 3 nach 7 Tagen Glycin	
Blutdrucklabilität	58	58	0	58	0
Tachykardie	58	58	0	58	0
Kopfschmerz	58	56	2	58	0
Schweissausbruch	58	58	0	58	0
innere Unruhe	58	57	1	58	0
Tremor	58	58	0	58	0
depress. Störung	58	58	0	58	0
Halluzination	58	58	0	58	0

Tab. 7 Prüfung der Abstinenz-(Entzugs-)symptomatik

Ergebnisse

Der systolische Blutdruck weist einen hypertonen Mittelwert und eine erhebliche Streubreite unter der Wirkung der Pharmaka aus. Es ist aber möglich, innerhalb von 10 Minuten durch Relaxation den systolischen Blutdruck um 21,4 mmHg zu senken. Nach Absetzen und einer Tagesdosis Glycin (0,5 g) sind die mittleren Ausgangs-(arbeits-)Werte und Relaxationswerte nahezu identisch. Die Streubreitewerte verengen sich. Dies bedeutet, dass sich eine Tendenz zur Blutdruckstabilisierung innerhalb der Gruppe zeigt. Nach 7 Glycintagesdosen ist bereits der mittlere systolische Druck mit 133,6 mmHg im Normbereich. Durch Relaxation wird innerhalb von 10 Minuten eine Senkung bis in den unteren Normbereich erreicht.

Diastolischer Druck und Herzfrequenz lagen bereits mit den Ausgangswerten im Normbereich. Es ist bei beiden Parametern, sowohl beim Ausgangswert als auch beim Relaxationswert innerhalb der 7 Applikationstage eine geringe, statistisch nicht signifikante Senkung zu beobachten.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass von Mittelwerten aus gesehen nach 7 Glycintagesdosen während der NaturMed-Kur der Normbereich erreicht wurde. Blutdruck und Herzfrequenz weisen in dieser Zeit eine Stabilisierung aus (Tab. 6).

Der Blutdruck zeigte sich während der gesamten Untersuchungszeit stabil. Für Tachykardie gab es ebenfalls keine Anhaltspunkte.

Die zu den zwei Zeitpunkten nach dem abrupten Absetzen der klassischen Arzneimittel vorgenommene Überprüfung der typischen Abstinenz-Symptome ergab keine wesentlichen Anhaltspunkte dafür. Lediglich zweimal wurden unmittelbar nach dem Absetzen Kopfschmerzen angegeben und einmal innere Unruhe (Tab. 7).

Diskussion

Wie unsere Ergebnisse es zeigten, konnten anhand der verwendeten Parameter bei älteren Menschen keine Abstinenzsymptome bei abruptem Absetzen von Medikamenten nach permanenter jahrelanger Applikation beobachtet werden. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Angaben auf den Beipackzetteln der Medikamente und zu den einschlägigen ärztlichen Anleitungen. Wir führen diesen Effekt auf die sublinguale Applikation des Glycins zurück. Dieser Glycineffekt bei älteren Patienten ist bemerkenswert, wenn er auch durch das Kurprogramm unterstützt wird.

Wir können daher die Schlussfolgerung ziehen, dass, beurteilt am Blutdruck, der Herzfrequenz und der klinischen Befunderhebung, sublingual appliziertes Glycin die Fähigkeit besitzt, Abstinenzsymptome zu neutralisieren, wenn ein abruptes Absetzen nach einer langzeitigen Multimedikation unter einheitlichen naturmedizinischen Kurbedingungen erfolgte. Dies

wird offensichtlich durch die Glycininduzierte, direkte, unspezifische Konjugation von Xenobiotika bewirkt, wodurch entweder die Bindung toxischer Stoffe oder die Umwandlung toxischer Stoffe in einem für den Organismus weniger gefährlichen Effekt erreicht wird. Des Weiteren kann konstatiert werden, dass auch der Blutdruck in Kombination von Glycin und Relaxation innerhalb von 7 Tagen aus dem hypertonen Bereich in den normalen Bereich überführt werden konnte. Damit werden die Ergebnisse von Komissarova et al. [1996 a und b] bestätigt.

Beim Absetzen auch nach langjähriger Medikation kann durch sublinguale Glycingabe auf ein gefordertes Ausschleichen der Medikamente verzichtet werden. Glycin mit sublingualer Applikation vermag in pathophysiologische Prozesse einzugreifen und diese regulativ in den normalen Zustand zu überführen.

Der Kureffekt kann so erheblich verbessert und beschleunigt werden.

Wirkung von sublingual appliziertem Glycin bei pharmakotherapeutisch induzierter chronischer Insomnie bei älteren Patienten – Nachweis mit elektrophysiologischen Daten

Es ist eine Tatsache, dass die heute am häufigsten applizierten Medikamente potentielle Schlafstörer sind [Hajak und Rütther 1995; Brismar et al. 1988; Danchin et al. 1988; Kostis et al. 1986; Uchiomi et al. 1988; Dahlhof et al. 1990; Rühle 1992; Roth et al. 1988; Mendelson 1987; Kay et al. 1988]. Dazu zählen u. a. folgende Medikamente: Antibiotika, Anticholinergika, Anticholesteretika und lipidsenkende Wirkstoffe, Antidepressiva, Antihistaminika, alle Antihypertensiva (Betarezeptoreninhibitoren, Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren, Diuretika u. a.), Appetitzügler, Atmungsstimulatoren (z. B. Theophyllin), Benzodiazepine, andere Hypnotika, Neuroleptika, klassische Nootropika mit aktivierendem Effekt, Schilddrüsenhormone, Kortison, Prednisolon, Zytostatika (Chemotherapie bei Karzinom) u. a. [Hajak und Rütther 1995].

Im Internationalen Diagnostik- und Code Manual: Internationale Klassifikation der Schlafstörungen [1990] sind unter der Codenummer „780.52-0 Schlafstörungen durch Hypnotika“ angeführt.

Aus nachfolgend angeführten Gründen können Schlafstörungen nur durch elektrophysiologische Registrierungen und nicht durch Befragungen und auf der Grundlage subjektiver Aussagen der Patienten diagnostiziert werden.

Das Schlafurteil, d. h. die Beurteilung, geschlafen zu haben, hängt von vielen Faktoren ab. Wie Amrhein und Schulz [2000] zeigten, können Gesunde nach dem Wecken aus dem Schlaf recht unterschiedliche Aussagen treffen. Schlafurteile, d. h. die Aussage geschlafen zu haben, wurden am häufigsten nach dem Wecken aus dem REM-Schlaf festgestellt und am seltensten, wenn das Wecken nach einer kur-

zen Phase des S2-NONREM-Stadiums erfolgte. Die Autoren schlussfolgern aus diesen Ergebnissen, dass das Schlafurteil sowohl durch den physiologischen Zustand als auch durch mentale Aktivität des Schläfers nach dem Wecken beeinflusst wird.

Vergleichende Studien von Rotenberg [1993] ergaben, dass Gesunde, wenn sie im Schlafstadium S2 geweckt worden sind, doppelt so häufig „wach“ angaben, als im REM-Schlaf. Hecht [1993] hatte bei Patienten im Schlaflabor der Berliner Charité beobachtet, dass diese morgens berichteten, sie hätten die ganze Nacht nicht geschlafen, obgleich das Schlafprofil nur 6–8 kurze Wachzeiten von 1–2 Minuten im Verlaufe des Schlafs auswies.

Diese Beispiele zeigen, dass die unkontrollierbare Aussage eines Patienten über seinen Schlaf keine reale Aussage gestattet. Kein Arzt würde z. B. die Diagnose „arterielle Hypertonie“ aufgrund der Aussage eines Patienten stellen, er würde immer messen. Der Schlaf, der viel komplizierter ist als die Blutdruckregulation, erfordert daher zur realen Diagnostik und Therapie unbedingt die Messung. Diese ist heute nicht nur im Schlaflabor möglich, sondern auch mittels eines ambulanten, automatischen elektrophysiologischen Schlafanalysators (AAESA) in gewohnter Schlafumgebung, d. h. im eigenen Schlafzimmer.

Während unserer mehrjährigen Tätigkeit im Kurzentrum NaturMed Davutlar haben wir zahlreiche Untersuchungen von Schlafgestörten mittels AAESA vorgenommen.

In das Kurzentrum NaturMed Davutlar (Westtürkei) kamen Patienten mit Schlafstörungen und teilweise jahrelanger Multimedikation und baten uns, sie von ihrem Leidensdruck (nicht schlafen zu können) zu befreien. Nachfolgend möchten wir eine Fallsammlung von 33 Patienten mit pharmakotherapeutisch induzierter Insomnie vorstellen, die wir mit einem ambulanten automatischen Schlafanalysator diagnostizierten und mit sublingual appliziertem Glycin therapierten.

Alle 33 Patienten hatten nach ihren eigenen Aussagen mehr oder weniger längere Zeit (1–30 Jahre) die verschiedensten Medikamente (bis 16 gleichzeitig) eingenommen und seit dieser Zeit auch Schlafprobleme bzw. unerträgliche Schlafstörungen.

Bei keiner dieser Patienten wurde eine elektrophysiologische Schlafdiagnostik vorgenommen. Die Diagnose „Schlafstörungen“ bei der Aufnahme im Kurzentrum NaturMed beruhte auf subjektiven Berichten der Patienten.

Unter Beibehalten der bisherigen Multimedikation nahmen wir in der zweiten Nacht des Kuraufenthalts mittels des ambulanten automatischen elektrophysiologischen Schlafanalysators eine Nachtregistrierung vor (Ausgangswert mit Medikamenten) und setzten danach alle Medikamente, die bisher eingenommen wurden, ab.



Abb. 6 Handhabung des ambulanten, automatischen, elektrophysiologischen Schlafanalysators

Die am häufigsten eingenommenen Medikamente waren: vier verschiedene Antihypertensiva, Antidepressiva, Anticholesterika, Hypnotika, Tranquilizer, Neuroleptika, Antibiotika.

Die Häufigkeit der elektrophysiologischen Untersuchungen nach Glycinapplikation war einerseits von der Normalisierung des Schlags andererseits von der Bereitschaft der Patienten die Messung durchzuführen abhängig.

Die Intensität der Schlafstörungen war sehr unterschiedlich. Sie stimmte nicht immer mit den subjektiven Aussagen der Patienten überein.

Anstelle der abgesetzten Medikamente applizierten wir täglich 0,5 g Glycin nach folgendem Schema:

07:00 h	1 Tablette
13:00 h	1 Tablette
19:00 h	1 Tablette
20:00 h	1 Tablette
21:00 h	1 Tablette

In einigen Fällen applizierten wir sublingual 0,6 g Glycin, indem wir nach 22:00 h eine weitere Tablette (0,1 g) verordneten.

An dem Tag mit Beginn der Glycinapplikation kontrollierten wir den Schlaf mittels ambulantem automatischem elektrophysiologischem Schlafanalysator. Wenn sich das Schlafprofil normalisierte, setzten wir die Kontrolle aus und betrachteten die Untersuchung als beendet.

Die Glycinapplikation sicherten wir für jeden Patienten noch für die Dauer von 4–6 Wochen nach der Kur. Die Patienten waren grösstenteils türkische Staatsbürger, zu einem kleinen Teil deutsche Staatsbürger.

Die Fallsammlung begannen wir im Herbst 2004 und beendeten sie im Mai 2007.

Die Untersuchungen wurden mit einem ambulanten automatischen elektrophysiologischen Schlafanalysator (AAESA) durchgeführt. Der AAESA arbeitet mit künstlicher Intelligenz (neuronale Netze). Die Ableitung erfolgt über drei Stirnelektroden. Die Untersuchungen werden dabei nicht belastet. Ein Softwarepro-

gramm führt die Datenanalyse und die Klassifizierung der Schlafparameter nach dem internationalen Diagnostikmanual [Rechtschaffen und Kales 1968] aus.

Ein Schlafprofil wird aus den elektrophysiologischen Daten EEG, EMG und EOG zusammengesetzt. International hat man sich auf die Klassifikation nach Rechtschaffen und Kales [1968] geeinigt. Es werden folgende Stadieneinteilungen vorgenommen:

- Wachsein
- REM-Schlaf (Rapid-Eye-Movement)
- NONREM-Schlaf
- S1 = Übergang Wach-Schlaf (Halbschlaf)
- S2 = oberflächlicher (leichter) Schlaf
- S3 = mitteltiefer Schlaf
- S4 = Tiefschlaf

S3 und S4 werden gewöhnlich unter der Bezeichnung DELTA-Schlaf oder Tiefschlaf oder Slow-Wave-Sleep zusammengefasst.

Das normale Schlafprofil wird durch die REM-NON-REM-Zyklen charakterisiert.

Folgende wesentliche Faktoren, die die Schlafqualität bestimmen, werden aus den Schlafprofilen entnommen:

- der rhythmische Ablauf der Schlafzyklen
- ausreichender Anteil von Tief- und REM-Schlaf und deren richtiger Verteilung auf die Schlafzeiten (Rechtschaffen und Kales-Modell)
- geringer Wachanteil und kurze Einschlafzeiten [Hecht et al. 2007]

Die Schlafdauer, die fälschlicher Weise oft mit Schlafqualität gleichgesetzt wird, spielt wegen der grossen Individualität eine sekundäre Rolle bei der Bewertung der Schlafqualität. Deshalb werden Kurzschläfer < 6 h/Nacht (ca. 20%) Mittellangschläfer 6–8 h/Nacht (ca. 65%) und Langschläfer > 8 h/Nacht (ca. 15%) unterschieden [Hartmann et al. 1972; Forst et al. 1989; Webb und Agnew 1980].

Auf Grund der grossen Streuung und der spezifischen Einzelfallproblematik ist eine gewöhnlich übliche statistische Bearbeitung der Daten faktisch nicht möglich. Mit Hilfe von Medianbestimmung, prozentualen Anteilen von Verbesserungen oder Verschlechterungen möchten wir eine zusammenfassende Übersicht geben.

Ergebnisse

Die Ergebnisse werden anhand der wichtigsten Schlafparameter, die mit dem ambulanten automatischen elektrophysiologischen Schlafanalysator (AAESA) gewonnen wurden, dargestellt.

Es wird ein Vergleich der Ausgangsdaten, die noch unter dem Einfluss der bisherigen Medikation registriert worden sind, mit den Daten, die nach Absetzen dieser bisherigen Medikation und täglicher sublingualer Applikation von Glycin gemessen wurden, vorgenommen.

Nachfolgendes Fallbeispiel soll unsere Ergebnisbeschreibung verständlich machen.

Patient Nr. 16, Alter: 45, Geschlecht: weiblich

- Schlafstörungen seit: ca. 1 Jahr
- Medikamente seit: ca. 2 Jahren regelmässig
- Art der Medikamente: Hypnotika (Benzodiazepine), Antihistaminika, Antidepressiva
- Weitere Erkrankungen: Depression, sehr niedriger Blutdruck
- Befund nach 16 Glycinapplikationstagen: Daten des Schlafprofils (siehe auch Abbildung 6) (Verbesserung↑; Verschlechterung↓; unverändert =)

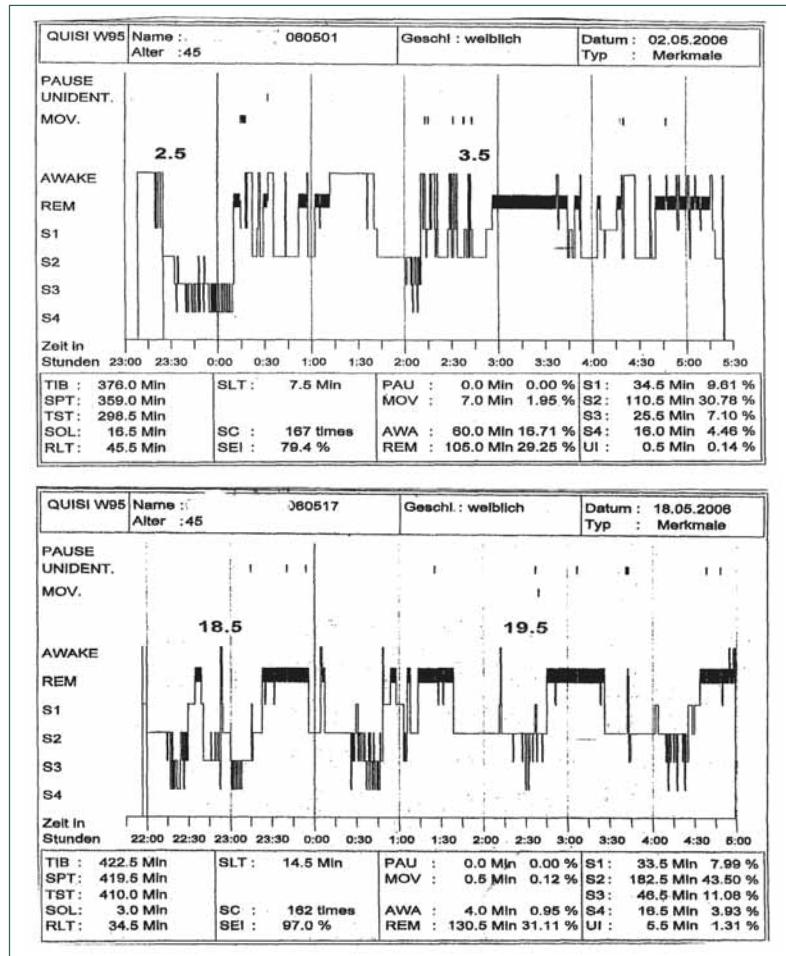


Abbildung 7 Schlafprofile
oben: vor sublingualer Applikation von Glycin
unten: nach 16-tägiger sublingualer Applikation von Glycin

Parameter	Ausgangswerte mit Medikamenten	Wert der Abschlusskontrolle	Bewertung
Totale Schlafdauer	298 Min.	410 Min.	↑
Einschlafdauer	16 Min.	3 Min.	↑
Schlafeffizienz	79%	97%	↑
Wachzeit	60 Min.	4 Min.	↑
REM-Schlaf	29%	31%	↑
Deltaschlaf	12%	15%	↑
Rhythmus	teilweise	vollständig	↑
Konfiguration	teilweise	vollständig	↑
Entzugserscheinungen	REM-Überschuss, ansonsten keine		

Bemerkungen zum Therapieeffekt:

- Objektiv und subjektiv nach 16 Tagesapplikationen vollständige Normalisierung des Schlafs
- Keine Depression
- Weitere sublinguale Applikation von Glycin

Wie im gezeigtem Einzelfallbeispiel untersuchten wir alle 33 Patienten und stellten die wichtigsten Schlafparameter zusammen. Die Verlängerung bzw. Verkürzung von allen 33 Patienten wurde prozentual für jeden Parameter errechnet.

1. Absolute Schlafdauer (TST)

Verlängerung der TST	25 Fälle	75,8%
Verkürzung der TST	8 Fälle	24,2%

Zu erwartender Effekt: Verlängerung der TST.

2. Einschlafdauer (SOL)

Verkürzung der SOL	25 Fälle	75,8%
Verlängerung der SOL	5 Fälle	15,2%

Zu erwartender Effekt: Verkürzung der SOL.

In drei Fällen konnte keine Auswertung vorgenommen werden, weil infolge totaler Schlaflosigkeit kein Bezugswert gegeben war.

3. Gesamtzeit des nächtlichen Erwachens (AWA) in Prozent

Verkürzung der AWA	18 Fälle	54,5%
Verlängerung der AWA	11 Fälle	33,3%

Zu erwartender Effekt: Verkürzung der AWA.

Nichtauswertbare Fälle wegen fehlender Bezugswerte infolge totaler Schlaflosigkeit	4 Fälle	12,2%
--	---------	-------

4. Schlaffeffizienz (SEI) in Prozent

Erhöhung der SEI	30 Fälle	90,9%
Verringerung der SEI	2 Fälle	6,1%
Keine Veränderung der SEI	1 Fall	3,0%

Zu erwartender Effekt: Erhöhung der SEI

6. Rhythmisierung des Schlafprofils

Merkmal eines physiologischen Schlafprofils ist die rhythmische Anordnung der REM-Zyklen. Diese Rhythmisierung war bei allen 33 Untersuchten durch arzneimittelinduzierte Schlafstörungen mehr oder weniger stark deformiert. Das Absetzen der langzeitigen Medikation und die Glycinapplikation stellt den physiologischen Rhythmus partiell (11,1%), grösstenteils vollständig (87,9%) wieder her.

7. Deltaschlaf (S3 und S4) in Prozent

Erhöhung des S3/S4-Anteils	16 Fälle	48,5%
Verringerung des S3/S4-Anteils	16 Fälle	48,5%
Keine Veränderung	1 Fall	3,0%

Zu erwartender Effekt: Eine Medikation kann sowohl einen Überhang an Deltaschlaf bewirken als auch ein Defizit.

8. NONREM S1 prozentualer Anteil

Erhöhung des S1-Anteils	15 Fälle	45,5%
Verringerung des S1-Anteils	17 Fälle	51,5%
Keine Veränderung	1 Fall	3,0%

Zu erwartender Effekt: Da bei Schlafgestörten und auch unter Medikation der S1-Anteil generell erhöht ist, wird eine Verringerung erwartet.

9. NONREM S2 prozentualer Anteil

Erhöhung des S2-Anteils	20 Fälle	60,6%
Verringerung des S2-Anteils	13 Fälle	39,4%

Zu erwartender Effekt: Da bei Medikation gewöhnlich ein Überschuss von S3/S4 auf Kosten S2 erfolgt, ist eine Erhöhung zu erwarten. Bei ausgeprägten Insomnien kann aber auch ein Überschuss an S2 auftreten. In dem Fall wäre eine Senkung von S3/S4 zu erwarten.

10. Zusammenfassende Einschätzung der Ergebnisse

Nachfolgende Übersicht soll die Frage beantworten, welche der untersuchten Schlafparameter am effektivsten vom Absetzen der Medikamente und der darauf folgenden sublingualen Applikation von Glycin im Sinne einer Verbesserung beeinflusst worden sind. Die als Verbesserung zu bewertenden Daten ergeben für folgende Parameter die angeführte Rangfolge:

1	Rhythmisierung der Schlafprofile (total und partiell)	100%
2	Verbesserung der Schlaffeffizienz	90,9%
3	Erhöhung des REM-Schlafanteils	84,8%
4	Verkürzung der Einschlafzeit (-dauer)	75,8%
5	Verlängerung der absoluten Schlafdauer	75,8%
6	Verkürzung der nächtlichen Wachzeiten	54,5%

Da die NONREM-Schlafphasen S1–S4 mehr von der Ausgangssituation, d. h. von der Intensität, vom Ausmass und von der Art der Schlafstörungen abhängig sind, als die sechs angeführten Schlafparameter, haben wir sie nicht mit in diese Rangfolge eingeordnet.

Das gilt in erster Linie für unsere Untersuchungen, in denen wir alle Medikamente abrupt abgesetzt haben und sofort danach durch sublinguale Glycin-Applikationen ersetzt haben.

In diesem Zusammenhang ist noch zu vermerken, dass wir durch dieses Vorgehen keine gravierenden Entzugerscheinungen beobachteten.

Diskussion

Unsere an 33 Patienten registrierten elektrophysiologischen Schlafprofile und deren Anamnesen bestätigen erneut, dass die gegenwärtig gebräuchlichen Arzneimittel potentielle Schlafstörer und Verursacher von chronischen Insomnien sein können. Für einzelne Arzneimittel wurde dies in früheren wissenschaftlichen Arbeiten vielfach nachgewiesen. [Hajak und Rütger 1995; Brismar et al. 1998; Danchin et al. 1998; Kostis et al. 1986; Uchiyama et al. 1988; Dahlhof et al. 1990; Rühle 1992; Roth et al. 1988; Mendelson 1987; Day et al. 1988].

Weniger beachtet wurden bisher Schlafstörungen durch die heute üblichen Multimedikationen, besonders bei älteren Menschen. Wir konnten feststellen, dass bei den von uns untersuchten Patienten (mittleres Alter 54 Jahre) im Durchschnitt 4–8 Arzneimittel parallel verordnet wurden, die täglich eingenommen werden mussten. In einzelnen Fällen waren es sogar 12–16 derartige klassische Medikamente.

Bei unseren 33 Patienten fiel auf, dass es bei permanenter Applikation vielfältige Reaktivitäten bezüglich der Wirkungen auf das elektrophysiologische Schlafprofil zu verzeichnen waren. Wir fanden, dass von nur ein oder zwei Wirkstoffen erhebliche Deformationen des Schlafprofils erfolgten und dass im ersten Fall die Schlafstörungen sehr stark wahrgenommen wurden, im zweiten Fall dagegen bei noch stärker deformiertem Schlafprofil der gestörte Schlaf für die Patienten nicht so auffällig war. In diesem Fall sollte unbedingt an die anterograde Amnesie gedacht werden, die von nicht wenigen Arzneimitteln, vor allem Benzodiazepinen, verursacht wird. Während der anterograden Amnesie vergisst der Patient „was gewesen ist“. Im Fall des Schlafes lassen die Medikamente den Patienten vergessen, dass er nicht geschlafen hat [Scherings Lexikon Schlafmedizin, S. 25].

Eine mögliche potentielle Schlafstörwirkung durch Medikamente, vor allem Benzodiazepin, ist offensichtlich auch von der individuellen Reaktionslage (z. B. Sympathiko-Parasympathikotonus) [Hecht 1963], von der Reaktivität auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen und vom Alter abhängig. Diesbezüglich liegen keine direkten Erkenntnisse zum Schlaf vor, aber dafür generell was die Wirkung von Pharmaka zum Alter betrifft. Mühlberg [2002] zeigte, dass z. B. die Zunahme des lipophilen Körpergewebes und die gleichzeitige Abnahme des hydrophilen Teils des Körpergewebes bei älteren Menschen die Wirkungen und Nebenwirkungen von Pharmaka erheblich beeinflussen können. Z. B. werden bei Applikationen von Benzodiazepinen verlängerte Halbwertszeiten und ein Überhang des Effekts in Form kumulativer Wirkungen beobachtet.

Mühlberg [2002] verweist darauf, dass für viele Medikamente bezüglich der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten bei multimorbiden älteren Patienten keine ausreichenden Forschungsdaten vorliegen. Gleichzeitig muss der Widerspruch festgestellt werden, dass Patienten über 50 Jahre einen sehr hohen Pro-Kopf-Verbrauch an Arzneimitteln ausweisen.

Stein [2007] berichtete über die Tagung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Januar 2007, auf der grosse Bedenken gegen Anwendung folgender Arzneimittel im Alter wegen ihrer unberechenbaren unerwünschten Nebenwirkungen erhoben wurden. Benzodiazepine und ihre Agonisten (Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon), atypische Neuroleptika wie Risperidon, alle anticholinerg wirkenden Substanzen wie z. B. Diphenhydramin, trizyklische Antidepressiva, Amatriptylin, Doxepin und Imipramin sowie Theophyllin. Dies sind Wirkstoffe, die bei älteren Menschen zur Einschränkung der kognitiven Funktionen bis zu Demenz führen können.

Diese wenigen Beispiele demonstrieren die Unberechenbarkeit der Pharmakotherapie bei älteren Menschen und geben eine Erklärung dafür, dass den arzneimittelinduzierten Insomnien ein vielfältiges Bild innewohnt, von dem die gegenwärtige Ärzteschaft kaum etwas wahrnimmt.

Natürlich können wir einen derartigen tieferen Einblick in diese Prozesse nur dann erhalten, wenn wir den Schlaf elektrophysiologisch messen. Diesbezüglich weist die Medizin noch immer eine grosse Lücke aus.

Die Messung des Schlafs verifizierten uns nach dem abrupten Absetzen der nicht effektiven Multimedikation Ergebnisse bei den 33 Patienten und dem Ersetzen dieser Wirkstoffe durch die sublinguale Applikation von Glycin, die mit subjektiver Beurteilung des Schlafs nicht zu erhalten sind.

Erstens stellen wir fest, dass sublingual appliziertes Glycin nach unterschiedlicher Applikationsdauer die bei allen 33 Patienten vorhandene medikamentös gestörte Schlafstruktur wieder näherungsweise oder vollständig zu restaurieren vermochte. Dieser objektive Nachweis der Verbesserung des Schlafs wurde von den Patienten grösstenteils auch subjektiv durch entsprechendes Wohlbefinden erlebt.

Die Verbesserung der Schlafstruktur durch Glycin war durch wesentliche Schlafparameter, die für eine optimale Schlafqualität gefordert werden, ausgewiesen. Uns ist kein Wirkstoff bekannt, der ähnliche Effekte ausweist.

Zweitens konstatierten wir, dass die zu erwartende Entzugssymptomatik nach abruptem Absetzen der langjährigen Multimedikation im Wesentlichen ausblieb. Offensichtlich ist es mittels sublingualer Applikation des Glycins gelungen, den durch die

klassischen Arzneimittel gestörten Stoffwechsel des Gehirns, teilweise sofort sehr schnell, wieder in normale Funktionsbereiche zu regulieren. Auf die Funktionen des Glycins im Gehirnstoffwechsel und auf die Restaurierung gestörter funktioneller und sogar struktureller Hirnprozesse haben Gusev et al. [1999 a und b], Gusev und Skvortsova [2001], Komissarova [1995, 2000] Komissarova et al. [1996 a und b]; Komissarova et al. [1997], Mashkova et al. [1996] ausreichende Beweise geliefert.

Bei dem Effekt des Ausbleibens der Entzugssymptomatik sowie der teilweise sehr schnellen Normalisierung der Schlafprofile nach Glycin-Applikation könnten die Kurbedingungen in NaturMed und das einzigartige Asklepios-chronopsychophysiologische Kurprogramm unterstützend gewirkt haben.

Die Vielfältigkeit, die wir bei den pharmakotherapeutisch induzierten Insomniepatienten beobachtet haben, fanden wir also auch bezüglich des Glycin-Effekts. In zwei Fällen sahen wir bereits nach einer Tagesdosis im Schlafprofil nachweisbare Effekte. Bei weiteren 5 Patienten waren überzeugende Effekte bezüglich der Korrektur des gestörten Schlafprofils bereits nach 3 Tagesapplikationen des Glycins nachweisbar. Im Mittel erreichten wir nach 8–9 Tagesdosen von je 0,5 g sublingual appliziertem Glycin normale Kennzeichen in den Schlafprofilen.

Wir legten natürlich keine klassische repräsentative Studie vor, wie das gewöhnlich in der heutigen Medizin gefordert wird, sondern 33 Einzelfälle, die eine erhebliche Vielfältigkeit bezüglich ihres Schlafs auswiesen. Hajak und Rütther [1995] verweisen auf die individuellen Variationen des Schlafs des Menschen. Hecht et al. [2010] haben mit dem AAESA konsekutive Langzeituntersuchungen bei einer Person bis zu 400 Nächten durchgeführt. Dabei stellten sie fest, dass sich kein Schlafprofil in seiner Struktur wiederholte.

Wenn aber bei dieser vorliegenden Vielfalt der arzneimittelinduzierten Insomnie sublingual appliziertes Glycin einheitlich mit bestimmten zeitlichen Unterschieden bezüglich der Applikationsdauer, bei allen 33 Patienten das Schlafprofil zu restaurieren vermochte, dann kann schon kein Zufall mehr im Spiel sein. Zu diskutieren wären lediglich begleitende unterstützende Faktoren wie z. B. das Asklepios-Kurprogramm.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse sollen Anregungen zu weiteren Untersuchungen, aber auch zu breiten praktische Anwendungen von Glycin, sublingual appliziert, geben. Sublingual appliziertes Glycin hat gegenüber den psychotropen und sedativen Pharmaka den Vorzug, dass es keine Nebenwirkungen hat, kein Suchtpotential ausweist und sogar das Suchtpotential von

psychotropen Pharmaka vermindern kann. Wenn der Schlaf richtig beurteilt werden soll, ist diese wichtige Funktion des Menschen unbedingt hirn-(schlaf-)elektrophysiologisch zu messen.

Prof. em. Prof. Dr. med. habil. Karl Hecht
Büxensteinallee 24
12527 Berlin-Grünau | Deutschland
T +49 (0)30.67489 325
F +49 (0)30.67489 323

Dr. sc. med. Hans-Peter Scherf
Frankfurter Allee 165
10365 Berlin | Deutschland
hans-peter.scherf@t-online.de
www.naturheilmedizin-berlin.de

Literatur

- American sleep disorders association (1990). The international classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual, p. 104–197*
- Brismar, K.; B. Hylander; K. Eliasson; S. Rossner; L. Wetterberg (1988): Melatonin secretion related to side effects of beta-blockers from the central nervous system. Acta Scand. 223, S. 525–530*
- Dahlhof, C.; E. Dimenas (1990): Side effects of beta-blocker Treatment as related to the central nervous system. Am. J. Med. Sci. 299, S. 236–244*
- Danchin, N.; P. Genton; P. Atlas; J. Anconina; C. Pernot; J. LeClerc (1988): Effects of atenolol vs clonidine on sleep in hypertensive men: a randomised, double-blind, cross-over study. Eur. Heart J. 9 (suppl 1), S. 77*
- Forst, W., Ch. Jakob, K. Hecht (1989): Epidemiologische Studien zur Schlafdauer und zu Schlafproblemen in Berlin und Zerbst. Wiss. Zeitschr. der Humboldt-Universität zu Berlin, Reihe Medizin 38/4, S. 441–445*
- Grossklaus, R. (2005): Wechselwirkung von Arzneimitteln und Ernährung. Med. Report 29/16, S. 41*
- Gusev, E. I.; V. I. Skvortsova; I. A. Komissarova; S. A. Dambinova; K. S. Raevky; A. A. Alekseev; V. G. Bashkatove; A. V. Kovalenko; V. S. Kudrin; E. V. Yakovleva (1999 a): Neuroprotektive Wirkung von Glycin in der akuten Periode des ischämischen Insults. (russisch) Journ. neurologie i psykhiatrii 1, S. 12–20*
- Gusev, E. I.; V. I. Skvortsova; I. A. Komissarova; S. A. Dambinova; K. S. Raevky; A. A. Alekseev; V. G. Bashkatove; A. V. Kovalenko; V. S. Kudrin; E. V. Yakovleva (1999 b): Neuroprotective effect of glycine in the acute period of ischemic stroke. (russisch) Journ. neurologie i psykhiatrii 2, S. 13–20*
- Hajak, G.; E. Rütther (1995): Insomnie – Schlaflosigkeit. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York*

- Hartmann, E.; F. Backland; G. Zwilling (1972): Psychological differences between long and short sleepers. *Arch. Gen. Psychiatr. (Chicago)* 26, S. 463–468
- Hecht, K.: The importance of individual excitability of the central nervous system in the investigation of centrally acting drugs. In: Votova, Z.; M. Horvath; O. Vinar (Eds.); *Psychopharmacological Methods*. Prague 1963, p. 219–230
- Hecht, K., W. E. Voigt, E. Wachtel, P. Oehme, M. G. Airapetjan (1990): Schlafregulierende Peptide. Beiträge zur Wirkstoffforschung, Heft 37, Akademie der Wissenschaften, Berlin, S. 1–187
- Hecht, K.; W.-E. Voigt; E. Wachtel; I. Fietze (1991): Beziehungen zwischen Insomnien und arterieller Hypotonie. *Pneumologie* 45, S. 196–199
- Hecht, K. (1993): Schlaf und die Gesundheits-Krankheits-Beziehung unter dem Aspekt des Regulationsbegriffes von Virchow. In: K. Hecht (Hrsg.); A. Engfer; J. H. Peter; M. Poppei: *Schlaf, Gesundheit, Leistungsfähigkeit*. Springer Verlag, Berlin u. a., S. 3–12
- Hecht, K.; H.-P. Scherf; O. König (Hrsg.) (2001): *Emotioneller Stress durch Überforderung und Unterforderung*. Schibri Verlag, Berlin, Milow
- Hecht, K.; E. N. Savoley (2002): *Emotioneller Stress als Störung beim Messen des Blutdrucks und Ursache der fehlerhaften Diagnose bei Bluthochdruckerkrankungen*. In: *Systemische Aspekte der physiologischen Funktionen*. Berichte der Russischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Moskau, Bd. 11, S. 144–150 (russisch)
- Hecht, K., H.-P. Scherf, S. Jorke (2007): *Blutdruckentlastungstest (BET) – ein neues diagnostisches Verfahren*. *Phys. Med. Rehab. Kuror* 17, S. 1–4
- Hecht, K.; M. Christl; Chr. Maschke; H.-P. Scherf (2010): *Sleep – a multifrequent rhythmic-hierarchical active brain-function*. *Vestnik (Moskau)*, Heft 2 (in Druck)
- Kay, D. C.; Z. Samindin (1988): *Sleep disorders associated with drug abuse and drugs of abuse*. In: R. L. Williams; I. Karcan; C. A. Moore (eds): *Sleep Disorders. Diagnosis and treatment*. Wiley, New York, S. 315–372
- Komissarova, I. A.; Yu. V. Gudkova; T. D. Soldatenkova; T. I. Kondrashova; N. M. Burbenskaya (1992): *Medicinal preparation of antistress. Stress-protective and nootrope effect*. *Patent Bull. Russian Fed. N.* 2025124
- Komissarova, I. A. (1995): *Anwendung von Glycin und Limontar als Prophylaxe und Therapie der Zustände der alkoholischen Intoxikation*. *Voprosy narkologii*, N1, S. 65–69
- Komissarova, I. A.; S. V. Yasdovskaya; V. N. Tokarev; Yu. V. Gudkova; T. D. Soldatenkova; T. I. Kondrashova; N. M. Burbenskaya (1996 a): *Erfahrung der positiven Anwendung von Glycin bei Patienten mit Kombination der Herzischämie und vegetativ-zirkulatorischen Dystonie*. (russisch) *Kongress „Mensch und Arznei“*, Moskau, Band IV, S. 63
- Komissarova, I. A.; B. N. Tokarev; S. V. Yasdovskaya (1996 b): *Anwendung von Glycin bei der komplexen Therapie der Hypertonie mit häufigen Hypertoniekriesen*. (russisch) *Kongress „Mensch und Arznei“*, Moskau, Band V, S. 101
- Komissarova, I. A.; S. V. Yazdovskaya; E. U. Pivovarova; O. S. Yazdovskaya (1997a): *Zur Zweckmäßigkeit der Anwendung der Präparate Biotredin und Glycin zur Vorbeugung der frühen Alkohol- und Drogenabhängigkeit bei Jugendlichen*. *V. Rossijski natsionalni Kongress „Chelovek i lekarstvo“*, Moskau, S. 63
- Köppel, C. (2003): *Pharmakotherapie im Alter*. *Berliner Ärzte* 11/2003, S. 15–16
- Kostis, J. B.; R. C. Rosen (1986): *Central nervous systems effects of beta-blockers. A study with objective measures*. *Clin. Pharm. Ther.* 39, S. 203
- Mashkova, V. M.; V. G. Volkov; M. A. Kulikov; I. A. Komissarova (1996): *Glycin als Korrekturmittel des funktionalen Zustands der Rauschgiftsüchtigen*. *Fiziologiya Čeloveka (Physiologie des Menschen)* 22/4, S. 50–57
- Mendelson, W. B. (1987): *Human sleep, research of insomnia*. *Psychiatr. Clin. North Am.* 10/4, S. 555–563
- Middeke, M.; E. Pospisiel; K. Völker (2005): *Bluthochdruck senken ohne Medikamente*, Trias-Verlag, Stuttgart
- Mühlberg, W. (2002): *Nebenwirkungen von Arzneimitteln im Alter*. *Med. Report* 26/39, S. 11
- Rechtschaffen, A.; A. Kales (1968): *A manual for standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Public Health Service, US Government Printing Office, Washington D.C.
- Rotenberg, V. S. (1993): *The estimation of sleep quality undifferent stages and cycles of sleep*. *Journ. of sleep research* 2, S. 17–20
- Roth, T.; R. Roehers; F. Zorik (1988): *Pharmacological treatment of sleep disorders*. In: R. L. Williams; I. Karacan; C. A. Moore (Eds): *Sleep Disorders. Diagnosis and Treatment*. Wiley New York
- Rühle, K.-H. (1992): *Internistische Erkrankungen und Schlafstörungen*. In: M. Berger (Hrsg.): *Handbuch des gesunden und gestörten Schlafs*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, S. 243–267
- Schauder, P.; H. Berthold; H. Eckel; G. Ollenschläger (Hrsg.) (2006): *Zukunft sichern: Senkung der Zahl chronisch Kranker*. *Deutscher Ärzte-Verlag*, Köln, S. 1–622
- Scherf, H.-P.; K. Hecht; Y. Yilmaz; P. Meffert (2006): *Fehlgemessener oder realer Hypertoniker*. *Journal für Hypertonie* 10/4, S. 6–11
- Yershov, J. A. (1981): *Rolle der Spurenelemente im Leben des Menschen*. Moskau
- Ziskoven, R. (1997a): *Rationeller Einsatz eines lebenswichtigen Mineralstoffs*. In: *Magnesium als Therapieprinzip*. TW Taschenbuch - Medizin. G. Braun, Karlsruhe, Band 25, S. 7–20
- Ziskoven, R. (1997b): *Einsatzgebiet eines natürlichen Basis-therapeutikums*. In: *Magnesium als Therapieprinzip*. TW Taschenbuch - Medizin. G. Braun, Karlsruhe, Band 25, S. 21–32

Kasuistik – Glycinwirkung bei einem Patienten mit coma vigile (Wachkoma)

Wirkungsnachweis anhand elektrophysiologischer Schlafprofile

**Prof. em. Prof. Dr. med.
habil. Karl Hecht
Maximilian Christl**

Vorbemerkung

In letzter Zeit wurden verschiedene Fälle von Wachkomapatienten öffentlich und warfen schwerwiegende ethische Fragen auf. So auch die Frage: Ist ein Wachkomapatient wirklich ein „Halbtoter“ oder vermag er seine Umwelt wahrzunehmen?

Anlass zu derartigen Fragen war die US-Amerikanerin Terry Schiavo. Sie lag 15 Jahre im Wachkoma. Am 18.03.2005 wurde auf richterlichen Beschluss die Ernährungssonde entfernt. Vom 27.03.2005 an hatte sie schwere Qualen. Sie schrie vor Hunger und Durst. Am 31.03. starb sie infolge Wassermangels [Klasmann 1010]. Auf richterlichen Beschluss wurde 2006 in Deutschland und 2008 in Italien bei jungen Wachkomapatienten die Ernährungssonde entfernt [Klasmann 2010].

Im November 2009 wurde die Weltöffentlichkeit aber positiv überrascht. Im Zentrum für Komaforschung an der Universität Lüttich, welches unter der Leitung des Neurologen Prof. Dr. Steven Laureys steht, gelang es, den 46-jährigen Ron Houben nach 23 Jahren Wachkoma wieder zum selbständigen artikulieren zu bringen. Unter Kontrolle der Kernspintomografie, d. h. unter direkter Beobachtung der Hirnfunktionen, konnte er mittels spezieller Sprachpädagogischen und psychomotorischen Methoden wieder ins wache Leben zurückgerufen werden. Ron Houben berichtete, dass er in der Zeit seines 23-jährigen Wachkomas bei vollem Bewusstsein war und alles miterlebt hat, was um ihn herum vor sich ging [Klasmann 2010; Dworschak 2009].

Im Februar 2010 ging eine weitere Meldung durch die Medien. Der 29-jährige Engländer Louis Duvena konnte nach fünf Jahren Wachkoma wieder reagieren. Prof. Adrian Owen, von der Universität Cambridge, konnte unter Kernspintomografie mittels eines Ja-/Nein-Frage-Prinzips feststellen, dass der Patient bei vollem Bewusstsein ist [Gössmann 2010]. Diese Fälle lösten öffentlich Zweifel an dem derzeitigen Umgang mit Wachkomapatienten, an bisheriger Diagnostik und Therapie sowie an der richtigen Beurteilung der Wachkomapatienten aus.

Nachfolgend berichten wir über die Untersuchung des Schlafs eines Wachkomapatienten mit einem ambulanten automatischen elektrophysiologischen Schlafanalysator (AAESA) und über Therapieeffekte mit Glycin. Diese Untersuchungen führten wir schon 2003/2004 durch. Auf zwei Ärzteshops wurden unsere Befunde „gemischt“ diskutiert. Unser Versuch in einer Klinik eine Studie an Wachkomapatienten durchzuführen scheiterte aus kommerziellen Gründen [Hecht und Christl 2005].

Der Schlaf schien uns besonders geeignet, Kenntnisse von der Hirnaktivität des Wachkomapatienten zu erhalten. Im Schlaf befindet sich das Gehirn keinesfalls im Ruhezustand. Das Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt in diesem Zustand eine ausserordentliche Flexibilität und Dynamik.

Der bekannte Schweizer Schlafphysiologe Werner P. Koella [1988] beschrieb die Funktion des Schlafs wie folgt: „Alles in Allem kann festgestellt werden, dass Schlaf nicht ein Zustand genereller motorischer, sensorischer, vegetativer und psychischer Ruhe ist. Wohl beherrschen niedrige Aktivität und niedrige Reaktionsbereitschaft in der Grosszahl der Funktionssysteme das Bild; einzelne Systeme können aber zum selben Zeitpunkt mässig bis sehr hohes Aktivitäts- und Bereitschaftsniveau aufweisen. Schlaf ist somit viel eher durch ein Nebeneinander von hoher Aktivität und/oder Funktionsbereitschaft in einzelnen, und mässiger, niedriger bis gänzlich fehlender Aktivität und/oder Funktionsbereitschaft in allen anderen Systemen charakterisiert. Zudem bleiben Aktivitätsgrad und Funktionsbereitschaft in einem gegebenen System nicht konstant; sie variieren in jedem der verschiedenen Systeme systematisch im Verlaufe einer Schlafperiode. Schlaf ist qualitativ, wie auch im Hinblick auf sein Zeitverhalten, ein vielgestaltiges Phänomen.“

Davon ausgehend stellten wir die Hypothese auf, dass der Nachweis von elektrischen Schlafprofilstadien ein Mass für das Funktionieren des Gehirns eines Wachkomapatienten sein kann.

Zweitens gingen wir von den Ergebnissen der russischen Wissenschaftler und Erfahrungen der Ärzte in

Russland aus, wonach Glycin frühzeitig bei Apoplexie-Patienten (Schlaganfall), buccal oder sublingual gegeben, Folgeschäden verhindern kann [Gusev et al. 1999a und b; Gusev und Skvortsova 2001; Gusev et al. 2001; Dyachkova et al. 1996; Skvortsova et al. 1995].

Fallbeschreibung

Ein zur Zeit der Untersuchung 51-jähriger Patient hatte nach einem Myocardinfarkt im Jahre 2002 kurze Zeit später eine Apoplexia cerebri (Schlaganfall). Der Versuch einer Reanimation endete mit dem Zustand Coma vigile und Myospasmus. Nach einer OP zur Entlastung der Arm- und Beinmuskulatur war der Zustand des Patienten nochmals verschlechtert. Der Patient konnte nur noch Flüssigkeit aufnehmen und nicht artikulieren. Den Angehörigen erschien er als teilnahmslos am Lebensgeschehen.

Aus diesem Grunde wurde von der Ehegattin des Patienten an mich die Frage gestellt, ob ein Patient mit Coma vigile noch Empfindungs-, Wahrnehmungs-, Emotions- und Reaktionsfähigkeit besitzt, und ob er überhaupt zu schlafen vermag?

Auf Wunsch und mit Einwilligung der Ehegattin unterbreiteten und realisierten wir folgende Untersuchungsvorschläge:

1. Die Untersuchung des Schlafs des Patienten mit dem ambulanten automatischen elektro-physiologischen Schlafanalysator „Quisi“ im Schlafzimmer des Patienten, um objektiv den Schlaf beurteilen zu können.
2. Glycintabletten Biotiki zu zermörsern und diese in die Bocktasche einzubringen und zwar mit einer tägliche erfolgenden Tagesdosis bis zu 1,0 g über den Tag zu verschiedenen Zeiten verteilt. Diese Art der Applikation konnte ohne Komplikationen realisiert werden.

Die Schlafprofile wurden nach dem Standard von Rechtschaffen und Kales [1969] analysiert.

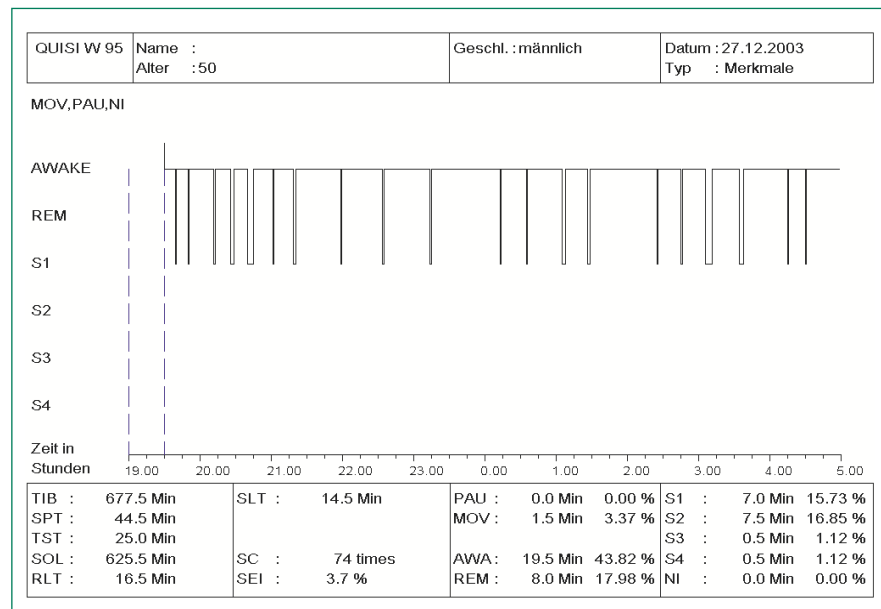
Nachfolgend berichten wir anhand der Schlafprofile über die Ergebnisse dieser Längsschnittuntersuchungen.

Schlafprofil 1

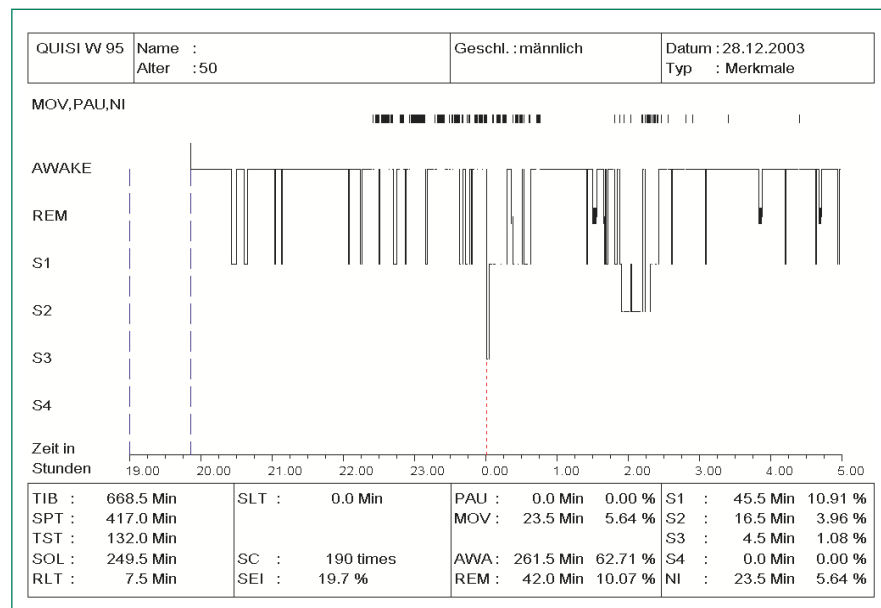
27.12.03 (ohne Glycin): Der Patient befindet sich von 19:20–05:00 Uhr in einem Wachzustand mit relativ rhythmischem, kurzzeitigem Verweilen im NON-REM-Stadium 1 (Halbschlaf, Trance-Zustand). Noch am gleichen Tage wurde dem Patienten Glycin in der oben angeführten Dosis und Applikationsart verabreicht.

Schlafprofil 2

28.12.03: Aufzeichnung von 19:50–05:00 Uhr. In diesem Zeitraum zeigt sich ein ähnliches Grundbild wie am Vortage: Wechsel zwischen Wachzustand und



Hypnogramm 1 coma vigile 27.12.03

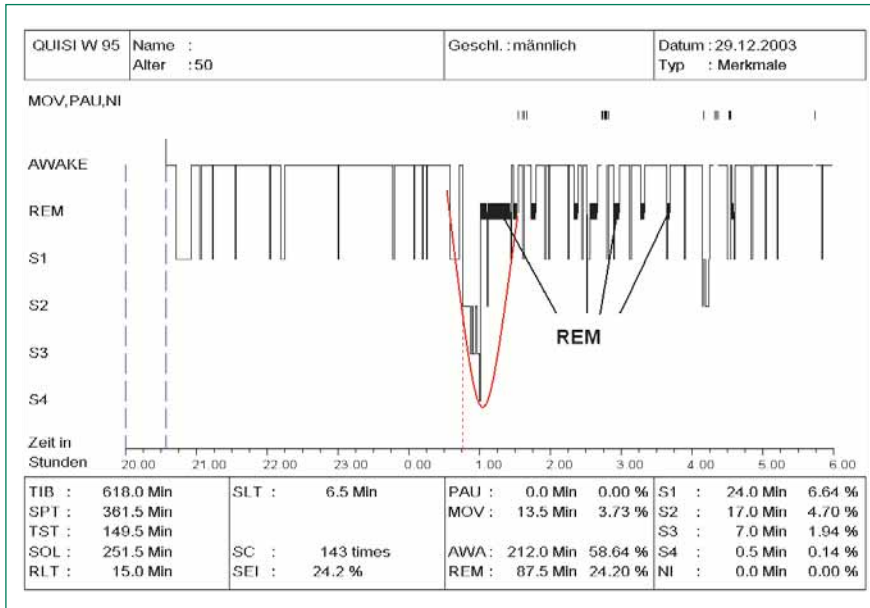


Hypnogramm 2 coma vigile 28.12.03

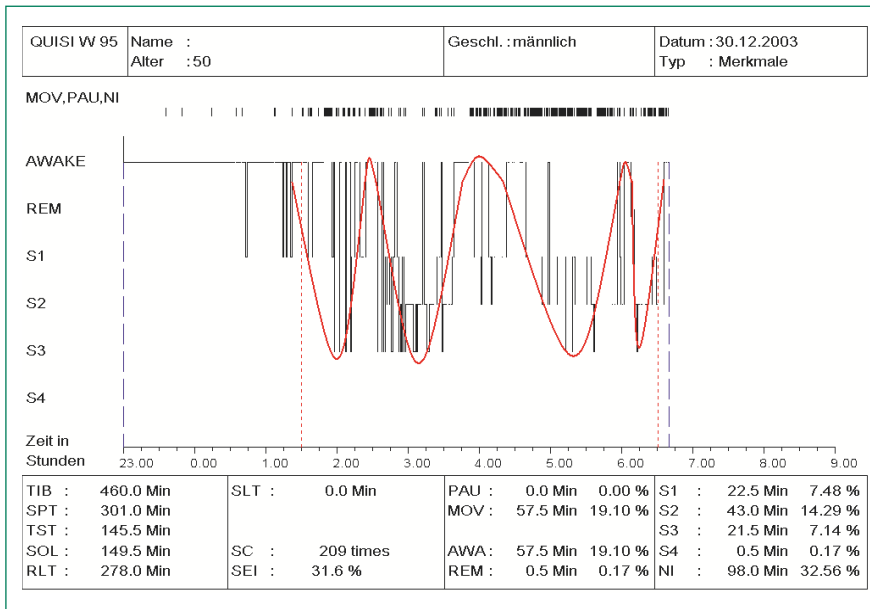
NON-REM 1, jedoch zusätzlich sind 42 Minuten REM-Schlaf, 16 Min. NON-REM 2 (Oberflächlicher Schlaf) und 4 Minuten Deltaschlaf = Tiefschlaf (NON-REM 3) registriert worden. Da dem REM-Schlaf zentralnervöse informations-verarbeitende Funktion zugeschrieben werden, war anzunehmen, dass diese noch in bestimmter Weise vorhanden ist.

Schlafprofil 3

29.12.03: Registrierzeit von 20:25–06:00 Uhr. In der ersten Nachthälfte bis ca. 00:45 Uhr verlief wieder der Wechsel zwischen Wachsein und NON-REM 1.



Hypnogramm 3 coma vigile 29.12.03



Hypnogramm 4 coma vigile 30.12.03

Danach bildete sich ein kurzer REM-Zyklus von ca. 45 Min. heraus. Im weiteren Verlauf werden in diesem Wechsel, Wachsein – NON-REM 1, der schneller verläuft als in der ersten Nachthälfte, vier weitere REM-Schlaf-Episoden registriert. Insgesamt zeigten sich 87 Min. REM-Schlaf, NON-REM 2 dauerte 17 Min. und NON-REM 3 betrug 7 Minuten.

Schlafprofil 4

30.12.03: Registrierzeit von 22:45–06:30 Uhr. Zunächst wird nur Wachsein registriert, danach häufiger frequentiert ein Wechsel mit dem NON-REM 1. Gegen 01:30 Uhr beginnen sich 3 NON-REM-Zyklen

herauszubilden. REM-Schlaf zeigte sich nur ½ Min., NON-REM 2 war insgesamt 43 Minuten, NON-REM 4 nur eine ½ Minute nachzuweisen.

Schlafprofil 5

01.01.04: Der Patient war von der Ehefrau im Rollstuhl mit zu einer Sylvesterfeier genommen worden (in Gesellschaft). Die Aufzeichnung erfolgte daher erst von 05:00 bis 10:00 Uhr. Es deuteten sich kurze REM-Zyklen an. In dieser Zeit befand sich der Patient zu 22% im Wachsein (63,5 Min.), 14% im REM-Schlaf (41 Min.), 19% in NON-REM (65 Min.), 1,7% in NON-REM (19,5 Min.), 2,4% in NON-REM 3 (13 Min.) und über 1% in NON-REM 4 (4 Min.).

Schlafprofil 6

02.01.04: Registrierdauer 23:45–08:30 Uhr. In der ersten Nachthälfte zeigt sich der Wechsel zwischen Wachsein und NON-REM 1. In diesen Wechsel werden kurze REM-Schlafphasen eingestreut. Derartige Wechsel zwischen Wachsein und REM-Schlaf werden auch bei Narkoleptikern festgestellt. Gegen 03:00 Uhr bildet sich ein REM-Schlaf-Zyklus aus, von ca. 90 Min. Dauer. Danach folgen häufige Stadienwechsel zwischen Wach – NON-REM 2 und weniger auch zwischen NON-REM 1 und Wachsein. Später bildet sich erneut ein REM-Zyklus aus, der dann in eine Aufwachphase übergeht. Die REM-Phasen gehen ebenfalls wieder von Wachsein aus, wie wir es aus dem Schlaf von Narkolepsiepatienten kennen. Es wurden 138,5 Min. Wachzeit und 102 Min. REM-Schlaf registriert.

Schlafprofil 7

04.01.04: Aufzeichnungsdauer 02:10–08:20 Uhr. In der ersten Nachthälfte ist wieder der Wechsel zwischen Wachsein und NON-REM 1 zu sehen. Ab 06:45 Uhr zeigt sich wieder ein REM-Zyklus. Erst zu dieser Zeit setzte der richtige Schlaf ein.

Schlafprofil 8

05.01.04: Aufzeichnungszeit von 00:45–08:00 Uhr. Vom Beginn der Registrierung bis 05:45 Uhr ist ein hochfrequenter Wechsel zwischen Wachsein und NON-REM 1 zu sehen. Teilweise sind sehr kurze REM-Schlaf-Episoden eingestreut. In den Morgenstunden entwickeln sich zwei REM-Zyklen. REM-Schlaf ist immerhin für eine Dauer von 43 Min., Tiefschlaf (Deltaschlaf) für die Dauer von 7 Min. registriert worden. Die REM-Zyklen bilden sich nach dem Aufstehen der Ehefrau aus.

Ähnliche Abläufe zeigten sich auch in den folgenden Nächten. Wir stellten fest, dass der Patient dann häufig zu schlafen begann, wenn seine Ehefrau aufgestanden war. Diese Erscheinungen sind wie folgt zu interpretieren: Nachts hat er offensichtlich Angst, d. h. vor

der Dunkelheit. Sobald es hell wird, und er soziale Aktivitäten um sich hat, fühlt er sich geborgen und beginnt zu schlafen (siehe auch Neujahrsfeiertage).

Deshalb entschlossen wir uns Registrierungen des Schlafes auch am Tage vorzunehmen (die Kapazität des AAESA liegt leider nur bei ca. 8–10 Stunden Messdauer, so dass wir kein 24-Stunden-Profil registrieren konnten).

Schlafprofil 9

17.01.04: Tagesregistrierung von 10:00–19:00 Uhr. Das Schlafprofil beginnt mit zwei gut ausgebildeten REM-Zyklen, und auch sogar mit einem Deltaschlafanteil. Gegen 12:30 Uhr erwacht der Patient (Füttern), und bleibt vorwiegend die ganze Zeit wach. Es streuen sich gelegentlich kurzzeitige NON-REM 1 und REM-Schlaf-Episoden ein, gegen 15:00 Uhr wird eine ca. 35-minütige REM-Schlaf-Phase sichtbar. Danach folgen wiederum Wachphasen und kurzzeitig eingestreut NON-REM 1 Episoden. Der Gesamte REM-Anteil dieses Tagesschlafprofils beträgt 71 Minuten, der des Deltaschlafs (Tiefschlaf) 23,5 Minuten.

Schlafprofil 10

19.01.04: Registrierzeitraum von 06:00–15:00 Uhr. Nach anfänglichem Wechsel zwischen Wachsein und NON-REM 1 (jedoch schon mit grösseren Zeiten des Verweilens in NON-REM 1) entwickelte sich ein zyklisches Schlafprofil mit 6 REM-Zyklen. Der REM-Schlaf dauerte 78 Min. oder 22%. Die Wachzeit während des zyklischen Ablaufes betrug 78 Minuten, also 22%. NON-REM 2 wies 65 Min = 18% u. Deltaschlaf (NON-REM 3+4) = Tiefschlaf 13 Min. = 4%.

Weitere Tagesregistrierungen erbrachten ähnliche Ergebnisse. Es wird daher angenommen, dass der Wach-Schlaf-Rhythmus des Patienten phasenverschoben ist, d. h. von der Nacht auf den Tag verlegt.

In dieser Zeit konnte der Patient bereits Handzeichen geben und auch einzelne Worte artikulieren wie „Keks“, „Trinken“. Er signalisierte sogar, dass er Stuhlbedürfnis hat.

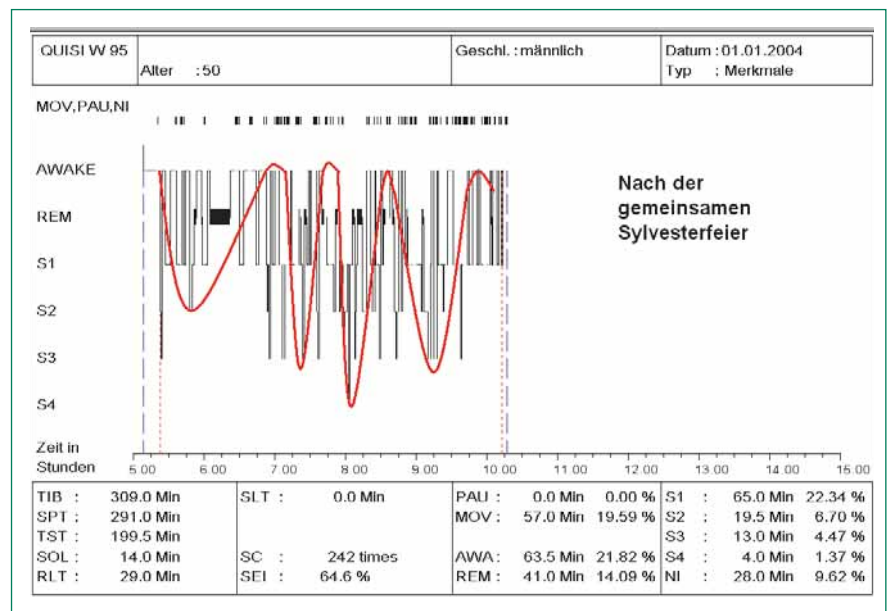
Weitere Daten können aus den zehn Schlafprofilen ersehen werden.

Am 23.01.2004 wurde der Patient in eine neurologische Klinik eingewiesen in der Glycin abgesetzt wurde. Dort hat sich sein Zustand verschlechtert.

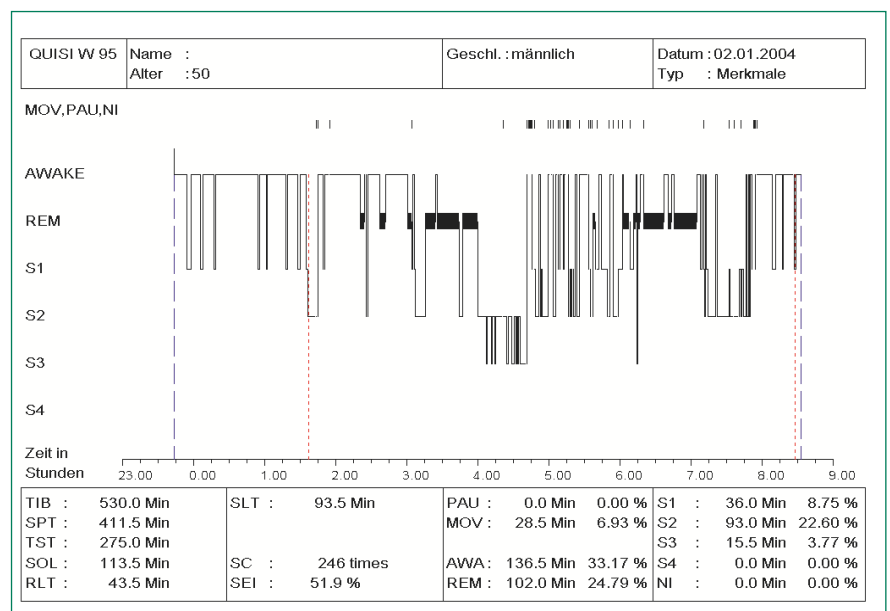
Heute ist er ein typischer Coma-vigile-Fall, der rund um die Uhr Pflege benötigt.

Diese Ergebnisse auf der Basis elektrophysiologischer Daten in Form von Schlafprofilen zeigen, dass Wachkomapatienten alle Schlafstadien ausweisen können, die sich aber in unserem Fall erst unter der Dauerapplikation von buccal verabreichtem Glycin voll entfalteteten.

Auffällig ist der hohe Anteil von REM-Schlaf, der sich schon nach der ersten Glycinapplikation zeigte:



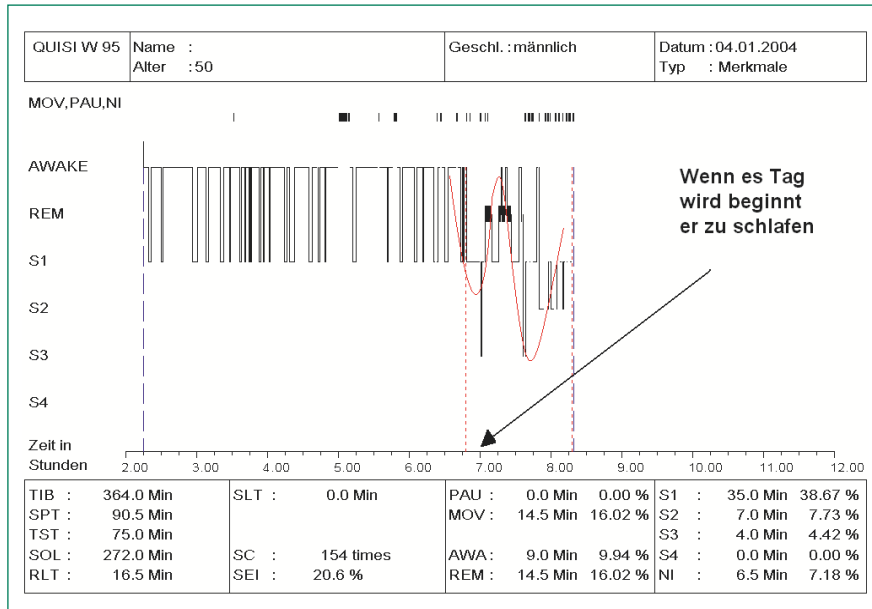
Hypnogramm 5 coma vigile 01.01.04



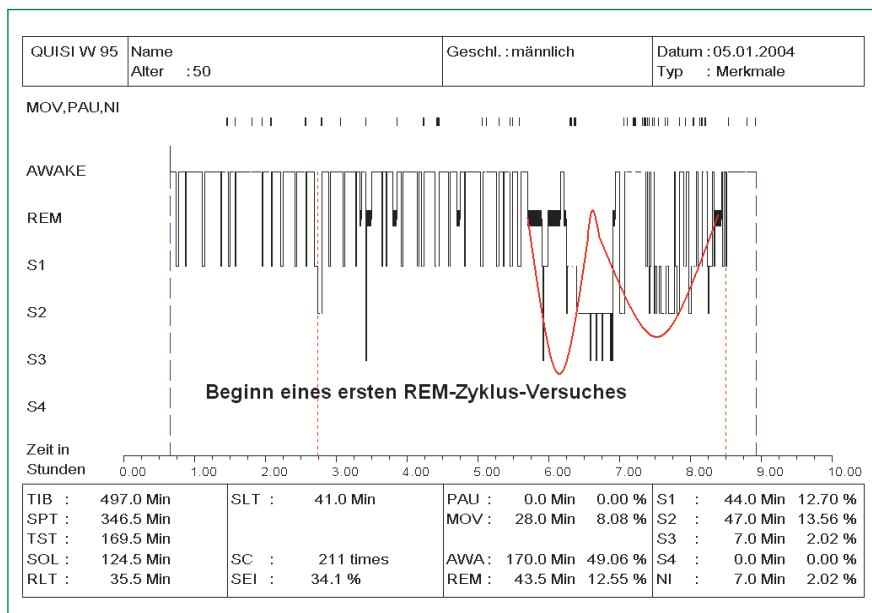
Hypnogramm 6 coma vigile 02.01.04

Schlafprofil 1 = 0,0 Min. (ohne Glycin)
 Schlafprofil 2 = 42,0 Min. (mit Glycin)
 Schlafprofil 3 = 87,0 Min. (mit Glycin)
 Schlafprofil 4 = 0,5 Min. (mit Glycin)
 Schlafprofil 6 = 102,0 Min. (mit Glycin)
 Schlafprofil 7 = 14,5 Min. (mit Glycin)
 Schlafprofil 8 = 43,5 Min. (mit Glycin)
 Schlafprofil 9 = 71,0 Min. (mit Glycin)
 Schlafprofil 10 = 78,0 Min. (mit Glycin)

Da der REM-Schlaf für informationsverarbeitende Prozesse und für den Gedächtnistransfer vom Kurzzeit ins Langzeitgedächtnis verantwortlich sein soll



Hypnogramm 7 coma vigile 04.01.04



Hypnogramm 8 coma vigile 05.01.04

[Koella 1988; Horne und Grath 1984], ist anzunehmen, dass bei einem Wachkomapatienten noch beträchtliche Teile des Gehirns funktionieren können. Würde keine REM-Schlaf vorhanden sein, dann wären Gedächtnisverlust zu verzeichnen, wie dies bei REM-Schlafentzug festgestellt wurde [Lewin und Glaubman 1975; Empson und Clarke 1969; Dement und Kleitmann 1957; Dement 1960].

Für das Funktionieren des Gehirns spricht auch das Vorhandensein aller vier Non-REM-Stadien und auch die elektrophysiologische Wachheit. Wir sind daher der Auffassung, dass zur Beurteilung des Hirnfunktionszustands eines Wachkomapatienten einer 24h-Schlafdiagnostik, z. B. mit dem nicht belastenden ambulanten automatischen elektrophysiologischen

Schlafanalysator im eigenen Bett des Patienten, sehr aussagekräftig sein kann.

24h-Schlafdiagnostik ist deshalb erforderlich, weil, wie wir zeigen konnten, der Schlaf des Komapatienten auch auf den Tag verlegt werden kann.

In der Wachkomaklinik wird der Zustand des Komapatienten am Tage als eine pathologische Tages-somnolenz bewertet. Es kann aber sein, dass der Wachkomapatient am Tage real schläft, weil er sich möglicherweise geborgener fühlt als in der Nacht.

Bei der Betrachtung verschiedener Schlafprofile fällt auf, dass der REM-Schlaf häufig direkt vom Wachsein übergeht. Diese Erscheinungen, die typisch für Narkolepsiepatienten sind, erheben natürlich die Frage, ob der Wachkomapatient sich in einem narkolepsieartigen Zustand befindet und ob er auch schwer belastende Alpträume erlebt?

In dieser Hinsicht besteht unbedingt Forschungsbedarf. Auch die Frage, wie der Schlaf des Wachkomapatienten an den circadianen Rhythmus gekoppelt ist, bedarf einer Klärung.

Unsere Hypothese, dass das elektrophysiologische Schlafprofil Aussagen über die Hirnfunktion eines Wachkomapatienten treffen kann, hat sich bestätigt. Das kam vor allem dadurch zum Ausdruck, dass sich mit zunehmender Dauer der Glycinapplikation Normalisierungsentwicklungen im Schlafprofil zeigten. Damit bestätigen sich die Ergebnisse von russischen Ärzten [Gusev et al. 1999a und b; Mashkova et al. 1996; Gusev und Skvortsova 2001], wonach durch das Glycin die Wieder-rhythmisierung der elektrischen Hirnfunktion bei Schlaganfallpatienten bewirkt werden kann.

Da wir das gleiche buccal applizierte Glycin (Biotiki) verwendet haben, wie die russischen Ärzte [Gusev und Skvortsova 2001; Gusev et al. 1999 a und b; Dyachkova et al. 1996; Skvortsova et al. 1995], sind die von uns erzielten Daten plausibel und als vergleichbar zu betrachten.

Die vorgestellten Ergebnisse, die wir mit einem ambulanten automatischen elektrophysiologischen Schlaf-analysator erhoben und mit Glycinapplikationen an einer Wachkomapatientin erzielt haben, möchten wir wie folgt zusammenfassen.

Mittels des ambulanten, automatischen elektrophysiologischen Schlafanalysators lässt sich bei einem Patienten mit Coma vigile der Schlaf-Wach-Rhythmus nachweisen.

Die Aminosäure Glycin, buccal appliziert, in Dosen bis zu 1,0 g/Tag vermag offensichtlich den Rhythmus insgesamt wieder aufzubauen. Dies scheint sich günstig in Kombination mit sozialen Rhythmen und Aufbau sozialer Beziehungen zu vollziehen.

Mit der Wiederherstellung des Schlafrhythmus (REM-Zyklen) mit zunehmender Dauer der Glycinapplikation verbesserte sich der psychische Zustand des Patienten bis zu einer deutlich auffälligen Reaktionsfähigkeit und einfacher, sozialer Kommunikation.

Der Glycintherapie-Effekt stimmt mit dem überein, der in russischen Arbeiten bei Patienten mit Apoplexia cerebri beschrieben wurde.

Wir können uns auf Grund dessen den Auffassungen von Steven Laureys von der Universität Lüttich und Adrian Owen von der Universität Cambridge anschließen, die davon ausgehen, dass der Wachkomapatient in der Diagnostik und Therapie mehr Aufmerksamkeit verdient und dass er „keine tote Seele darstellt“, sondern nach wie vor als eine menschliche Persönlichkeit zu charakterisieren ist, die die Fähigkeit besitzt, die Umwelt wahrzunehmen und auch real zu schlafen. Neue Konzeptionen und Forschungsansätze sind daher dringend gefragt.

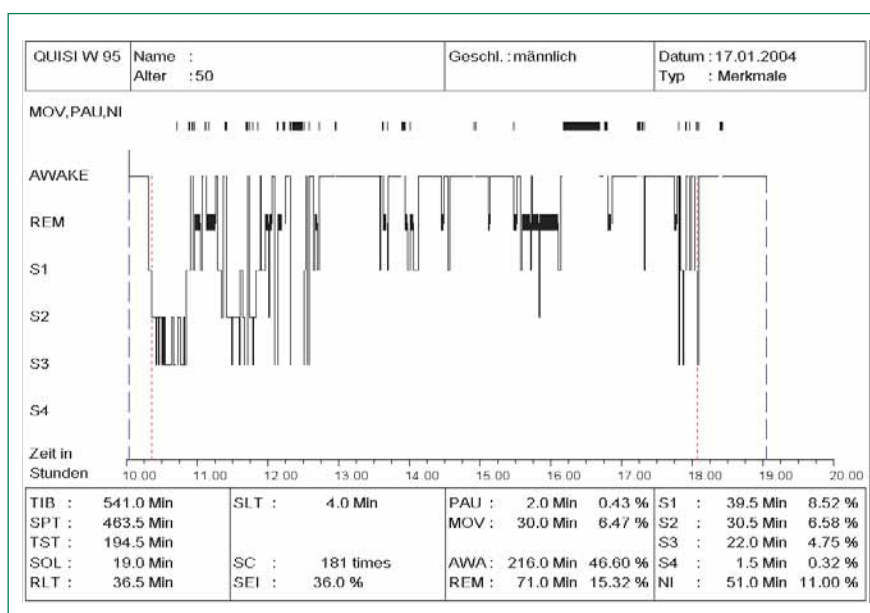
Danksagung: Herrn Maximilian Christl sei an dieser Stelle herzlich für die Durchführung der Messung mit dem ambulanten automatischen Schlafanalysator an den Patienten und für die Analyse der Schlafparameter gedankt.

Prof. em. Prof. Dr. med. habil. Karl Hecht
Büxensteinallee 24
12527 Berlin-Grünau | Deutschland
T +49 (0)30.67489 325
F +49 (0)30.67489 323

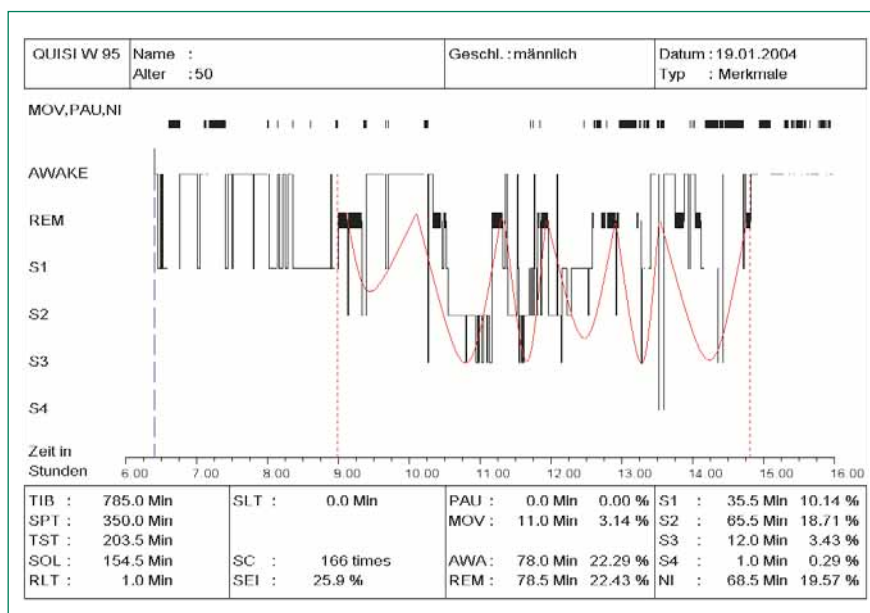
Maximilian Christl
Am Hart 32
82256 Fürstfeldbruck | Deutschland
maximilian@brucklyn.com
www.msc-medicalservice.de

Literatur

- Dement, W.; N. Kleitman (1957): *The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming.* J. Exp. Psychol. 53, S. 339–346
- Dement, W. C. (1960): *The effect of dream deprivation.* Science 131, S. 1705–1707
- Dyachkova, N. G.; Yu. V. Gudkova; T. D. Soldatenkova; T. T. Kondrashova; N. M. Burbenskaya (1996): *Anwendung des Präparats Glycin für Prophylaxe des zerebrovaskulären Insults.* (russisch) Kongress „Mensch und Arznei“, Moskau, Band III, S. 112
- Dworshak, M. (2009): *Meine zweite Geburt.* Der Spiegel 48, S. 134–137
- Empson, J. A. C.; P. R. F. Clarke (1970): *Rapid eye movements and remembering.* Natur 227, S. 287–288
- Gössmann, J. (2010): *Ärzte lesen Gedanken von Komapatienten.* Berliner Zeitung, 05.02., S. 44
- Gusev, E. I.; V. I. Skvortsova; K. S. Rayevski; V. Kudrin; A. V. Kovalenko; M. A. Sokolov (1999a): *Wirkung von Glycin auf den Gehalt der Neurotransmitteraminosäure in der spinalen Flüssigkeit der Patienten mit akutem ischämischen Gehirnsult.* V. Knige „Dostisheniya klinicheskoy farmakologii“, Moskau, S. 41–42



Hypnogramm 9 coma vigile 17.01.04



Hypnogramm 10 coma vigile 19.01.04

- Gusev, E. I.; V. I. Skvortsova; I. A. Komisarova; S. A. Daminova; K. S. Raevky; A. A. Alekseev; V. G. Bashkatov; A. V. Kovalenko; V. S. Kudrin; E. V. Yakovleva (1999b): *Neuroprotective effect of glycine in the acute period of ischemic stroke.* (russisch) Journ. neurologie i psykhiatrii 2, S. 12–20
- Gusev, E.; V. I. Skvortsova (2001): *Brain Ischemia 14.5 Glycine.* Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow, Kapitel 14.5, S. 255–284
- Gusev, E. I.; I. A. Komisarova; V. V. Alfyorova; Ya. R. Nartisov (2001): *Erfahrung mit der Anwendung des metabolischen Komplexes Glycin, Biotredin, Limontar bei der Therapie des zerebrovaskulären Insults.* (russisch) Terra medica, N4, S. 37–38

- Hecht, K.; M. Christl (2005): *Entwicklung und Erprobung eines funktionsdiagnostischen Kontroll- und alternativmedizinischen Therapiesystems für junge und erwachsene Wachkoma-/Apoelliker-Patienten auf der Grundlage der Schlaf-Wach-Zyklen und der neurovegetativen Regulation. Projekt-Rahmenkonzept (unveröffentlicht)*
- Horne, J. A.; M. J. McGrath (1984): *The consolidation hypothesis for REM-sleep function: stress and other confounding factors – a review. Biol. Psychol. 18, S. 165–184*
- Klasmann, J. K. (2010): *Wachkoma: Im Grenzland des Ich. Psychologie Heute 31/3, S. 76–81*
- Koella, W. P. (1988): *Die Physiologie des Schlafes. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York*
- Lewin, I.; H. Glaubman (1975): *The effect of REM deprivation; is it detrimental, beneficial or neutral? Psychophysiology 12, S. 349–353*
- Mashkova, V. M.; V. G. Volkov; M. A. Kulikov; I. A. Komissarova (1996): *Glycin als Korrekturmittel des funktionalen Zustands der Rauschgiftsüchtigen. (Glycin kak Sredstvo Korrekzii funktsionalnogo Sostoyaniya bolnykh oppiynoy narkomaniey.) Fiziologiya Čeloveka (Physiologie des Menschen) 22/4, S. 50–57*
- Monti MM, Vanhauzenhuyse A; Coleman MR, Boly M, Pickard JD; Tshibanda L, Owen AM, Laureys S: *Willful Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness; New England Journal of Medicine, February 18, 2010 vol. 362 no. 7*
- Rechtschaffen, A.; A. Kales (1968): *A manual for standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service, US Government Printing Office, Washington D.C.*
- Skvortsova, V. I.; E. I. Gusev; I. A. Komisarova; A. V. Kovalenko; D. A. Volotov; S. M. Fidler; V. N. Fedorov (1995): *Kombinierte klinische und neurophysiologische Untersuchungen der Effizienz des Glycins in der akuten Periode des Schlaganfalls. (russisch) Journ. nevropatologii i psichiatrii 1, S. 11–19*